

**" INVERSE " CYCLOADDITIONEN MIT
HETEROCYCLISCHEN π - SYSTEMEN**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
und Lebensmittelchemie der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Thomas Kämpchen

aus Boppard / Rhein

Marburg / Lahn 1977

**" INVERSE " CYCLOADDITIONEN MIT
HETEROCYCLISCHEN π - SYSTEMEN**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
und Lebensmittelchemie der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Thomas Kämpchen

aus Boppard / Rhein

Marburg / Lahn 1977

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 2.2. 1977

Tag der mündlichen Prüfung: 2.2. 1977

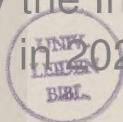
Berichterstatter: Professor Dr. G. Seitz

Mitberichterstatter: Professor Dr. K. Hartke

Meiner Frau gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41552327_0013

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität in Marburg/Lahn, sowie am Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. G. Seitz

Für seine großzügige Unterstützung und seinen stets hilfreichen Rat möchte ich Herrn Professor Seitz an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Ebenfalls danke ich den Direktoren des Institutes für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn, Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H. Böhme und Herrn Professor Dr. K. Hartke, für die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich für Sachbeihilfen zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

A. <u>Theoretischer Teil</u>	Seite
1. Einleitung	1
2. Die "inverse" Diels-Alder-Reaktion	5
3. Spiroverbindungen	7
4. Umsetzung mit π -elektronenreichen Heteroaromaten	10
5. Umsetzungen mit benzokondensierten Heteroaromaten	32
6. Umsetzung mit N-Methylpyridon-(2)	38
7. Umsetzungen mit Azepinen	40
8. Umsetzungen mit Oxepinen	60
9. Umsetzung mit Thiepin-1,1-dioxid	79
10. Umsetzungen mit Cycloheptatrienen	84
11. Umsetzungen mit Cyclooctatetraen	101
12. Umsetzungen mit N-Sulfinylaniliden	105
 B. <u>Experimenteller Teil</u>	
Allgemeine Bemerkungen	111
Allgemeine Vorschrift	113
Vers. 1: Spiro[cyclohexan-1,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (11)	114
Vers. 2: Spiro[1-thiacyclohexan-4,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (12)	114
Vers. 3: Spiro[thietan-3,4'-1'H-dihydropyridazindicarbonsäure-dimethylester] (13)	115
Vers. 4: Spiro[cyclopentan-1,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (14)	116

	<u>Experimenteller Teil</u>	Seite
Vers. 5:	Spiro [cyclobutan-1,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (<u>15</u>)	117
Vers. 6:	Spiro [cyclopropan-1,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (<u>16</u>)	117
Vers. 7:	Spiro [thietan-3,4'-5'-phenyl-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (<u>17</u>)	118
Vers. 8:	4-(1-Oxo-1-methyl)-5-methyl-pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>18</u>)	119
Vers. 9:	Furano [2,3-d] 1H-4-methoxy-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>19</u>)	120
Vers.10a:	N-Acetyl-pyrrolo [2,3-d] pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>20</u>)	121
Vers.10b:	Pyrrolo [2,3-d] pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>21</u>)	122
Vers. 11:	4,4'-Bispyridazin-3,6,3',6'-tetracarbonsäure-tetramethylester (<u>22</u>)	122
Vers. 12:	4,4'-Bispyridazin-3,6,3',6'-tetracarbonsäure-tetramethylester (<u>22</u>)	123
Vers. 13:	Gaschromatographischer Nachweis von Methylamin und Anilin	124
Vers. 14:	2-Methyl-pyrrolo [4,5-d] 1H,4-methyl-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>23</u>)	124
Vers. 15:	(4-Methyl-3,6-dimethoxycarbonyl-5)-(3,6-dimethoxycarbonyl-pyridazyl-5)-methan	125
Vers. 16:	wie Vers. 15 (<u>25</u>)	126
Vers. 17:	Thiopheno [2,3-d] pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>26</u>)	126

	<u>Experimenteller Teil</u>	Seite
Vers. 18:	2-Chlor-thiopheno[4,5-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (27)	127
Vers. 19:	2-Methylthiopheno[4,5-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (28)	128
Vers. 20:	2,5-Dimethylthiopheno[4,5-d]1H,4-methyldihydropyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (29)	129
Vers. 21:	1-Methylimidazo[4,5-d]pyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (30)	129
Vers. 22:	Benzothieno[2,3-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (31)	130
Vers.22a:	5H-Pyrido 2',3':2,3 pyrrolo[4,5-d]pyridazin-6,9-dicarbonsäure-dimethylester (32)	131
Vers. 23:	Chromano[3,4-d]pyridazin-5-oxo-2-carbonsäuremethylester (33)	132
Vers. 24:	Chinoline[3,4-d]pyridazin-5-oxo-2-carbonsäuremethylester	133
Vers. 25:	N-Methylpyridin-2-oxo[5,6-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (36)	134
Vers. 26:	1',3'-Dihydro-2H-azepin-2-oxo[4,5-d]1H-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (37 a)	135
Vers. 27:	2'-Diethylamino-3',4',7'H-azepino[4,5:6,7-d]bis-1H-dihydropyridazin-3,6-tetracarbonsäure-tetramethylester (38 a)	136
Vers. 28:	N-Ethoxycarbonyl-azepino[4,5-d]1H-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäuremethylester (39b)	137
Vers.28a:	N-Ethoxycarbonyl-azepino[4,5-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (40 b)	138
Vers. 29:	N-Ethoxycarbonyl-2-methoxy-2,3H-azepino[4,5-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (42)	139

	<u>Experimenteller Teil</u>	Seite
Vers. 30:	N-Ethoxycarbonyl-1,2-diazepino[4,5-d] 1H-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>44 a</u>)	140
Vers. 31:	N-Ethoxycarbonyl-1,2-diazepino[4,5-d] pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>45</u>)	141
Vers. 32:	Oxepino[4,5-d] 1H-dihydropyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (<u>46 a</u>)	141
Vers. 33:	Oxepino[4,5-d] pyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (<u>47</u>)	142
Vers. 33a:	Benzo[d] pyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (<u>48</u>)	143
Vers. 34:	2,7-Dimethyloxepino[4,5-d] 1H-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>49</u>)	144
Vers. 34a:	1-Acetyl-2-methylcyclopenteno[4,5-d] 1H-dihydropyridazin-3,6-dimethylester (<u>51</u>)	145
Vers. 34b:	Cyclopenteno[1,2-d] 1H-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester	146
	1-Acetylcyclopenteno[2,3-d] 1H-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>52 B</u>)	147
Vers. 35:	2,7-Dimethyl-oxepino[4,5-d] pyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (<u>50</u>)	148
Vers. 36:	2',3',5',7'-H-Thiepano-S,S-dioxo[3',4':5',6'-d] bis-1H-dihydropyridazin-3,6-tetracarbonsäure-tetramethylester (<u>54</u>)	149
Vers. 37:	Ethylen-3,3'-bis-1H-dihydropyridazin-3,6-tetracarbonsäure-tetramethylester(<u>55</u>)	150
Vers. 37a:	Ethylen-3,3'-bis-pyridazin-3,6-tetracarbonsäure-tetramethylester (<u>56</u>)	150
Vers. 38:	Cycloadditionsprodukt von 7-Cyanotripyliden mit Tetrazin (<u>57</u>)	151

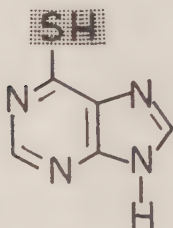
<u>Experimenteller Teil</u>	Seite
Vers. 39: Norcareno-7'-carbmethoxy[2',3'-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäuremethylester (<u>58</u>)	152
Vers. 39a: Cycloadditionsprodukt von zwei Mol Tetrazin an Cycloheptatrien-2,4,6-carbonsäuremethylester (<u>59</u>)	153
Vers. 40: Norcarano[2',3']benzo-7'-carbethoxy[4',5'-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (<u>60</u>)	154
Vers. 41: 1'H-Cycloocten-[1,2-d]-1H-dihydropyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (<u>62</u>)	155
Vers. 42: 4-Phenyl-1,2,4-triazol-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (<u>67</u>)	155
Vers. 43: 4-(4-Methyl)-phenyl-1,2,4-triazol-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (<u>68</u>)	156
Vers. 44: 4-(4-Ethyl)-phenyl-1,2,4-triazol-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (<u>69</u>)	157
Literaturverzeichnis	158
Lebenslauf	161

THEORETISCHER TEIL

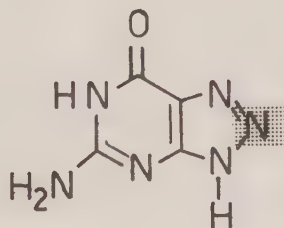
1. Einleitung

Im Kampf gegen den Krebs haben sich Antimetaboliten der Purinbasen, Bausteine der DNS und RNS, als Pharmaka mit einer günstigen Wirkung auf Tumoren erwiesen. Zudem weiß man, daß Mikroorganismen Purinbasen chemisch variieren, um sie als antibiotisch wirksame Abwehrstoffe gegen andere Mikroben einzusetzen. Als Beispiele für Adenosinanaloga seien hier das von Streptomyces-Kulturen isolierte Tubercidin und das Puro-mycin genannt¹⁾.

Dem Beispiel der Natur folgend hat man das Purinmolekül vielfach abgewandelt, um dabei neue Antibiotica, virucide Pharmaka oder gar tumorhemmende Antimetaboliten zu erhalten. In der Therapie als purinanaloge Pharmaka bewährt sind das 6-Mercap-topurin (1), das bei bestimmten Formen der Leukämie mit Erfolg appliziert wird und das 8-Azaguanin (2)²⁾.

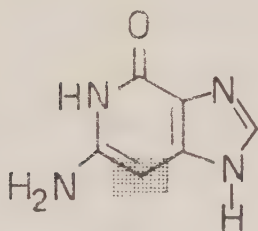


1

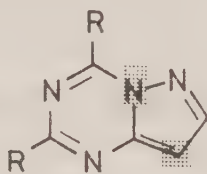


2

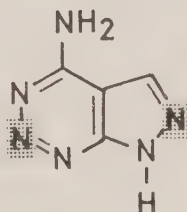
Über eine neue Klasse sehr wirksamer Guanin-Antimetaboliten berichteten kürzlich R.K. ROBINS und Mitarbeiter³⁾, die im 3-Deazaguanin (3) eine Verbindung von hoher antiviraler Aktivität synthetisierten, die zudem auch wirksam ist gegen bestimmte Formen von Leukämie und Adenokarzinom bei Mäusen. VOGEL⁴⁾ variierte das Purin zu Pyrazolo-s-triazinen des Typs 4 und gibt eine Literaturzusammenstellung einer Vielzahl von Synthesemöglichkeiten für purinähnliche Ringgerüste, während J.A. MONTGOMERY⁵⁾ Imidazo-1,2,3-triazine (5) darstellte und deren Cytotoxizität beschreibt.



3



4



5

Alle erwähnten Substanzen wurden nach dem naheliegenden Prinzip synthetisiert, entweder von einem zweifach substituierten, stickstoffhaltigen Sechsring auszugehen und im Sinne der Traube'schen Harnsäure-Kondensation durch Einführung eines weiteren Atoms den Sechsring mit einem ankondensierten Fünfring zu versehen, oder aber an einen vorgegebenen disubstituierten Fünfring einen Sechsring in geeigneter Weise zu synthetisieren.

Ein von der allgemeinen Herstellungsweise völlig abweichender Syntheseweg für purinähnliche Stoffe sollte von mir eingeschlagen werden. Als Edukt für die Synthesen sollte das

3,6-Dimethoxycarbonyl-1,2,4,5-tetrazin (im folgenden Tetrazin genannt) benutzt werden, das mit normalen, winkelgespannten und vor allem mit elektronenreichen Olefinen [4+2]-Cycloadditionen eingeht⁶⁾. Wenn es möglich wäre, statt dieser Reagenzien π -elektronenreiche Heteroaromaten des Typs A als Dienophile mit Tetrazin zur Reaktion zu bringen, dann sollten potentielle Purinantimetaboliten resultieren, deren Sechsring ein Pyridazinsystem darstellt, funktionalisiert durch zwei Estergruppen.



$X = O, N, S$

A

Durch Einsetzen verschiedener Heteroaromaten wäre der Fünfring der Purinanaloga in gewissen Grenzen variierbar. Zudem sollte das Reaktionsprinzip auf benzokondensierte Heteroaromaten, auf Azepine, Oxepine und andere π -elektronenreiche Systeme ausgedehnt werden.

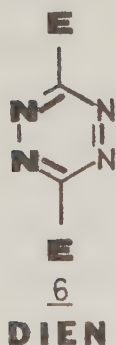
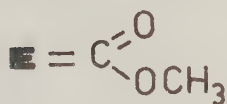
2. Die "inverse" Diels-Alder-Reaktion

In der Reaktion 3,6-disubstituierter Tetrazine mit Olefinen fanden CARBONI und LINDSAY⁷⁾ ein einfaches Verfahren zur Darstellung von Pyridazinen, die wegen ihrer vielfältigen physiologischen Wirksamkeit auch von pharmakologischem Interesse sind⁸⁾. Nach SAUER⁹⁾ verläuft die Reaktion im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion mit "inversen Elektronenbedarf". Eine elektronenarme Dien-Komponente, hier die im 3,6-Dimethoxycarbonyl-tetrazin (6) fixierte s-cis-Azinfunktion, deren Reaktivität durch die zwei elektronenziehenden Carboxylgruppen noch gesteigert wird, reagiert mit einem elektronenreichen Dienophil, hier am Beispiel des Styrols (7) demonstriert zum Diels-Alder-Addukt 8. Dies konnte als Zwischenprodukt bisher nicht isoliert werden, weil aufgrund der starken Winkelspannung die Stickstoffeliminierung zur raschen Folgereaktion wird; dabei entsteht ein tautomeres Dihydropyridazin-Produkt 9. Wie SAUER⁹⁾ durch ¹H-NMR- und IR-spektroskopische Untersuchungen zeigen konnte, entsteht bevorzugt das Tautomere 9 b, ein 1,4-Dihydropyridazin.

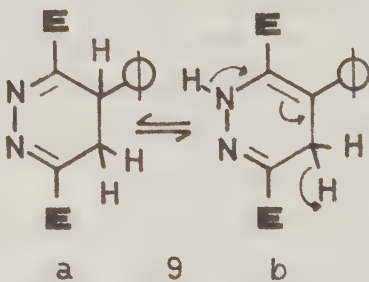
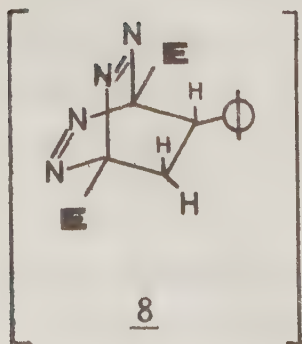
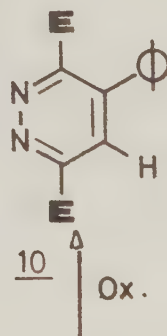
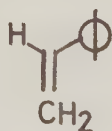
Häufig wird das Dihydropyridazin-Produkt durch Tetrazin, dem ein beachtliches Oxidationsvermögen zukommt¹⁰⁾, zum Pyridazinderivat 10 oxidiert^{7,9,11)}, die 1,4-Dihydropyridazin-Stufe kann dann nicht abgefangen werden. Im Reaktionsansatz findet sich folgerichtig 1,4-Dihydotetrazin. Zuweilen gelingt die Oxydation erst durch Einsatz stärkerer Oxydationsmittel wie Chloranil.

Die Reaktion von Tetrazin mit Olefinen in unpolaren Lösungsmitteln verläuft bei Raumtemperatur im allgemeinen sehr

glatt unter stürmischer Stickstoffentwicklung. Im Verlaufe der Umsetzung erfolgt Entfärbung der typischen karminroten Tetrazin-Farbe. Diese Eigenschaften veranlaßten NENITZESCU¹¹⁾ zu dem Vorschlag, die Reaktion zu einer Titrationsmethode für Olefine auszubauen.



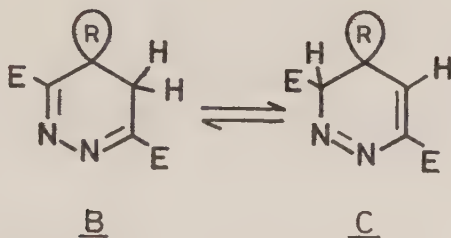
+



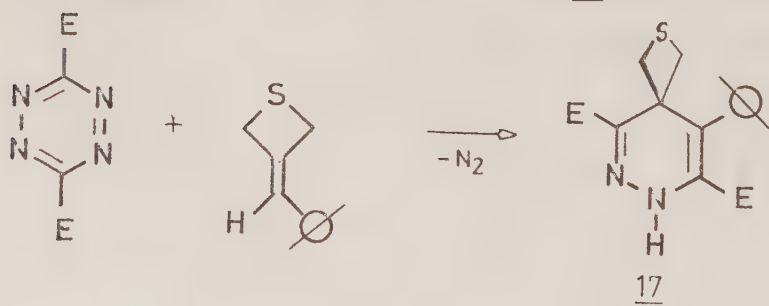
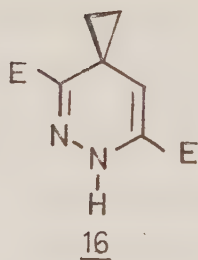
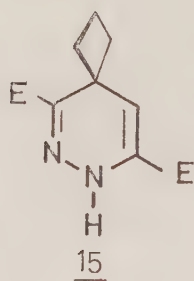
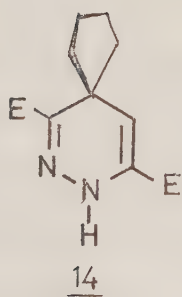
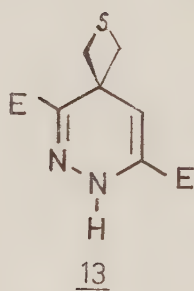
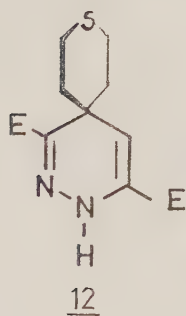
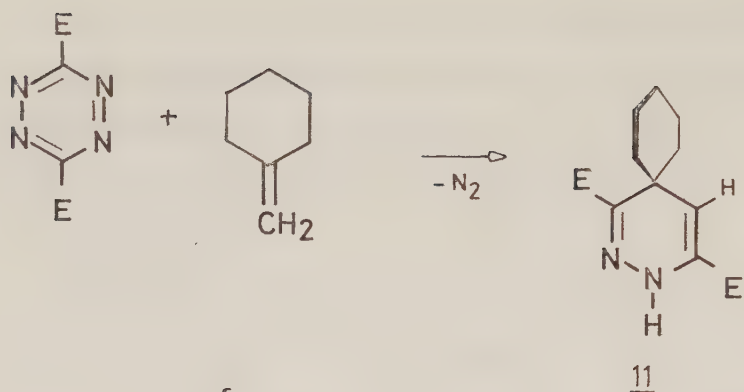
3. Spiroverbindungen

Um mit dem Reaktionsgeschehen der "inversen" Diels-Alder-Reaktion vertraut zu werden, sollte ich zunächst das Reaktionsprinzip gegenüber bisher nicht untersuchten exocyclischen Methylenverbindungen kleiner Ringe testen¹²⁾.

Dabei konnte ich feststellen, daß so pharmakologisch interessante, bisher unbekannte Spiroverbindungen vom Typ 11 - 17 in sehr guten Ausbeuten zugänglich sind (Versuche 1-7).



Denkbare Tautomere (B und C) konnten anhand der spektralen Daten ausgeschlossen werden. Typisch für alle Verbindungen ist eine intensive NH-Absorption in den IR-Spektren (siehe Abb. 2). Die ¹H-NMR-Spektren zeigen alle (ausgenommen 17) eine Heteroallylkopplung ($J = 2$ Hz) des Vinylprotons mit der NH-Gruppierung, wie in Abb. 1 mit dem ¹H-NMR-Spektrum von 16 verdeutlicht wird.



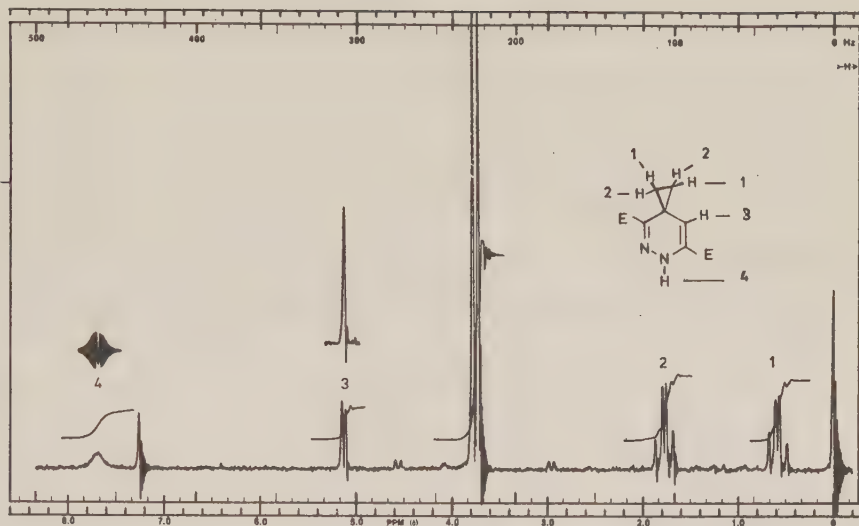


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 16 in CDCl_3

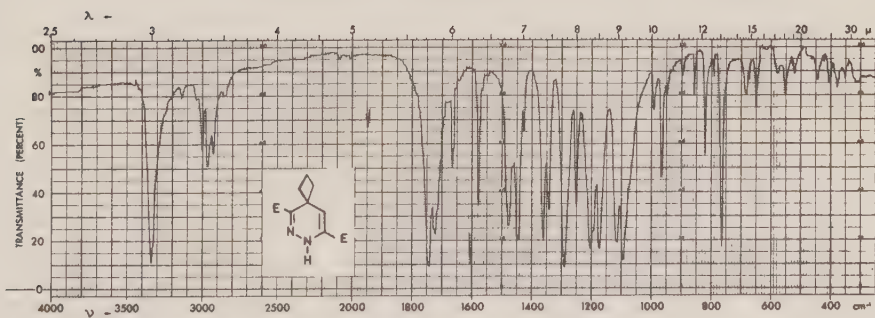


Abb. 2: IR-Spektrum von 15 in KBr

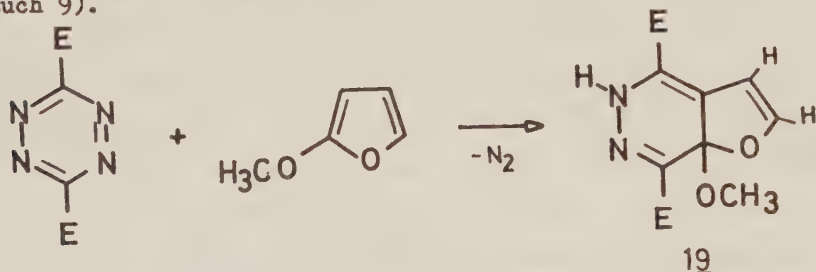
4. Umsetzung mit π -elektronenreichen Heteroaromaten

In der Reihe Furan, Pyrrol, Thiophen nimmt der "aromatische" Charakter der Verbindungen in der angegebenen Reihenfolge zu. Furan, dessen Doppelbindungen noch olefinischen Charakter besitzen, sollte am ehesten eine "inverse" Diels-Alder-Reaktion eingehen, während zu erwarten war, daß sich Thiophen reaktionsträge verhält. Da bisher nur wenige Diels-Alder-Reaktionen bekannt sind, bei denen Heteroaromaten als Dienophile fungieren¹³⁾, sollten die geplanten Umsetzungen von besonderem Interesse sein.

Da also anzunehmen war, daß Furanderivate leicht mit Tetrazin reagieren, wurde zunächst 2,5-Dimethylfuran als Dienophil eingesetzt. Es erfolgt eine rasche Cycloaddition an das Dien Tetrazin (Versuch 8). Nach dem Austritt von Stickstoff kommt es zu einer oxidativen Ringöffnung des Furanringes und Ausbildung des Enols 18 a, das zum konjugaten Keton 18 tautomerisiert.

Charakterisiert wird die Verbindung durch ihr ^1H -NMR-Spektrum, das bei $\delta = 4.21$ ppm ein Singulett für die CH_2 -Gruppe aufweist (s. Abb. 3).

Wird das Tetrazin bei 15°C in abs. Methylendichlorid unter trockenem Stickstoff mit 2-Methoxyfuran zur Reaktion gebracht, wird das Furano[2,3-d]pyridazin 19 erhalten (Versuch 9).



Dabei reagiert erwartungsgemäß die elektronenreiche Doppelbindung. Offenbar dominieren hier elektronische Effekte über eine mögliche sterische Hinderung durch die OCH_3 -Gruppe, was die Reaktion der nicht substituierten Doppelbindung zur Folge gehabt hätte. Die 1,4-Dihydropyridazin-Struktur, gekennzeichnet durch die NH-Funktion des Sechsrings, wird durch das IR-Spektrum, das eine scharfe und starke NH-Bande bei 3350 cm^{-1} aufweist, offensichtlich. Im ^1H -NMR-Spektrum findet sich das NH-Signal bei $\delta = 7.3\text{ ppm}$, verdeckt durch den A-Teil eines AB-Systems. Die Protonen der nicht substituierten Doppelbindung des Furan-Ringes zeigen ein AB-System zentriert bei $\delta = 7.4$ und 6.43 ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 6\text{ Hz}$. Der B-Teil des Systems koppelt in einer Homoallyl-kopplung ($J = 2\text{ Hz}$) mit dem NH-Proton. Durch Zugabe von D_2O zur Meßlösung läßt sich die Kopplung aufheben (siehe Abb. 4). Als zusätzlicher Beweis für das Vorliegen einer NH-Funktion wurde 19 durch Zugabe von Trichloracetylisocyanat ¹⁴⁾ in die Aufnahmelösung in das Derivat 19 a überführt, dessen neu entstandene NH-Funktion zeigt das Resonanzsignal bei $\delta = 10.15\text{ ppm}$ (siehe Abb. 5).

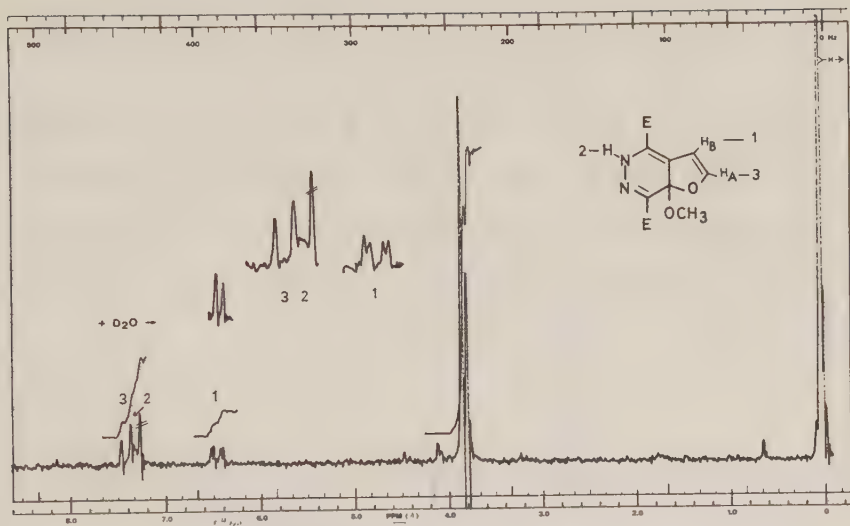


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **19** in CDCl_3
Dehnung: 5 Hz/cm

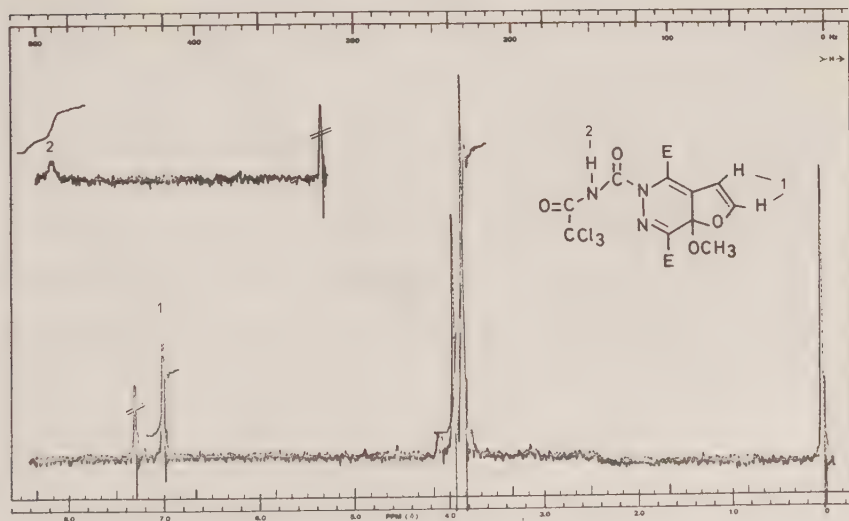
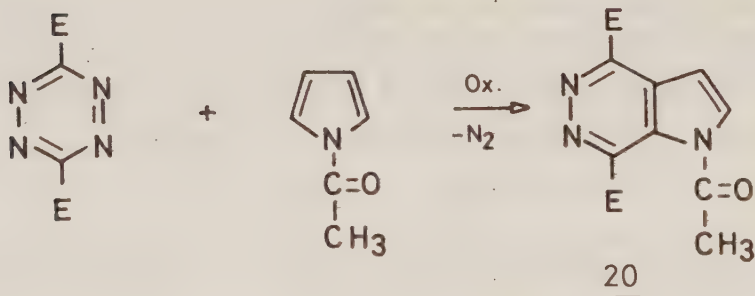


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **19a** in CDCl_3

Die glatt verlaufenden Cycloadditionen von Furanderivaten an das substituierte Tetrazin ließen erwarten, daß auch andere aromatische Fünfringsysteme mit π -Elektronenüberschuß in gleichem Sinne mit Tetrazin reagieren.

Mit N-Acetyl-pyrrol¹⁵⁾, das zu 10 % mit Pyrrol verunreinigt war, konnte nach der Reaktion des Gemisches mit Tetrazin durch präparative Schichtchromatographie und fraktioniertes Umkristallisieren zunächst das N-Acetylpyrrolo[2,3-d]pyridazin 20 gewonnen werden (Versuch 10a).



Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt neben den Signalen für die beiden Methylgruppen der Esterfunktionen bei $\delta = 4.12$ und 4.17 ppm ein Singulett für die Methylgruppe der N-Acetylfunktion bei $\delta = 2.75$ ppm und ein AB-System für die beiden Protonen am Pyrrol-Ring, zentriert bei $\delta = 7.45$ und 7.82 ppm ($J_{A,B} = 3.5$ Hz). (siehe Abb. 6).

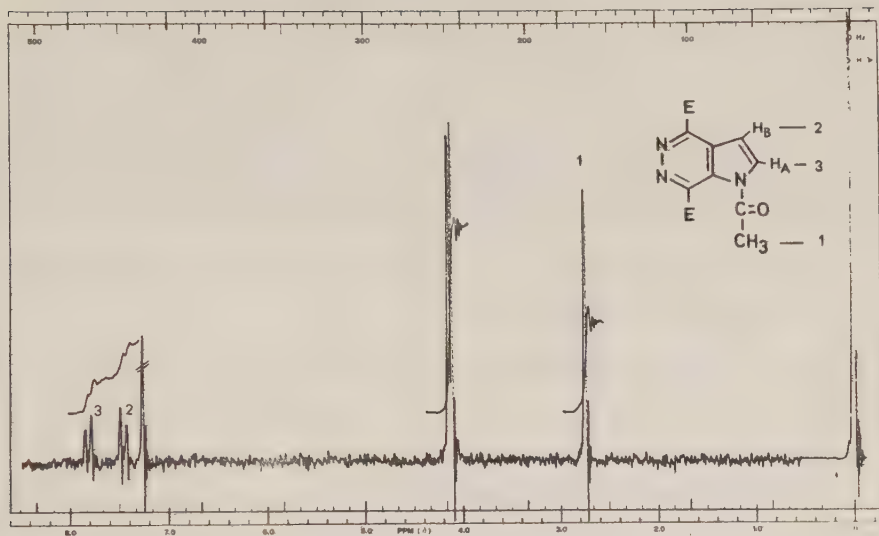
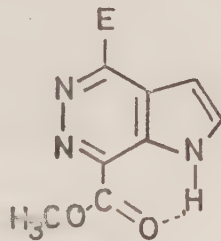


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 20 in CDCl_3

Als zweites Produkt des Reaktionsansatzes konnte das Pyrrolo[2,3-d]pyridazin 21, das Cycloadditionsprodukt von Pyrrol mit Tetrazin isoliert werden (Versuch 10 b). Dabei bleibt offen, ob 21 durch Solvolyse von 20 während der Aufarbeitung entsteht, oder das Cycloadditionsprodukt von Tetrazin an Pyrrol - als Verunreinigung im Acetylpyrrol enthalten - darstellt. Ersteres ist wahrscheinlicher, da 21 aus der direkten Umsetzung der Reaktionspartner nicht erhalten wurde.



21

Das IR-Spektrum weist, wie zu erwarten, eine NH-Bande bei 3370 cm^{-1} auf, während das NH-Signal im ^1H -NMR bei $\delta = 12.47$ ppm in Resonanz tritt. Grund für die starke Tieffeld-Ver-schiebung dieses Protons ist die Ausbildung einer intramo-lekularen Wasserstoffbindung zur benachbarten Ester-Gruppe des Pyridazin-Ringes. Zusammen mit den beiden Protonen des Fünfrings koppelt das NH-Proton zu einem ABX-System. Durch Entkoppeln der AX- bzw. BX-Kopplung lassen sich die Kopp-lungskonstanten ermitteln:

$$J_{AX} = 3\text{ Hz}, \quad J_{BX} = 1,5\text{ Hz}, \quad J_{AB} = 3\text{ Hz}.$$

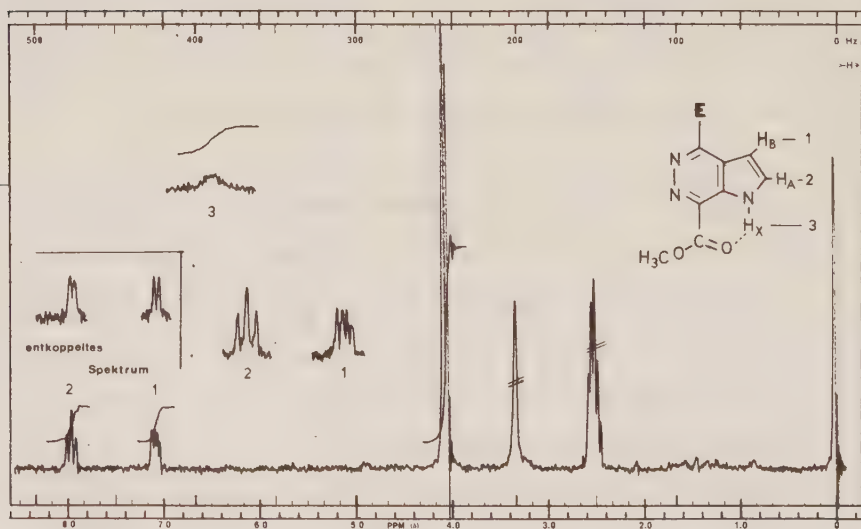


Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **21** in DMSO-d_6
Sweep-Offset: 6 ppm, Dehnung: 5 Hz/cm

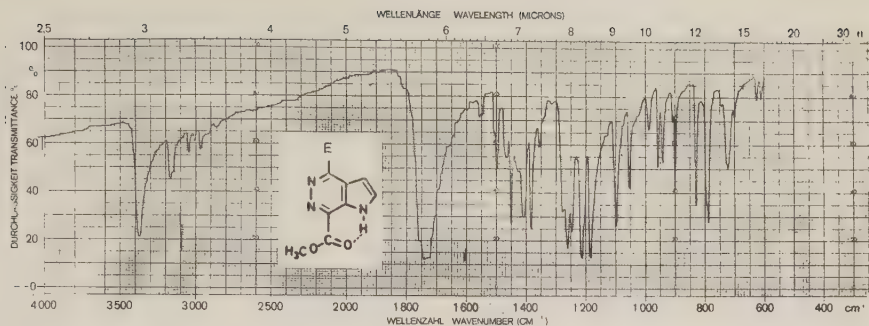
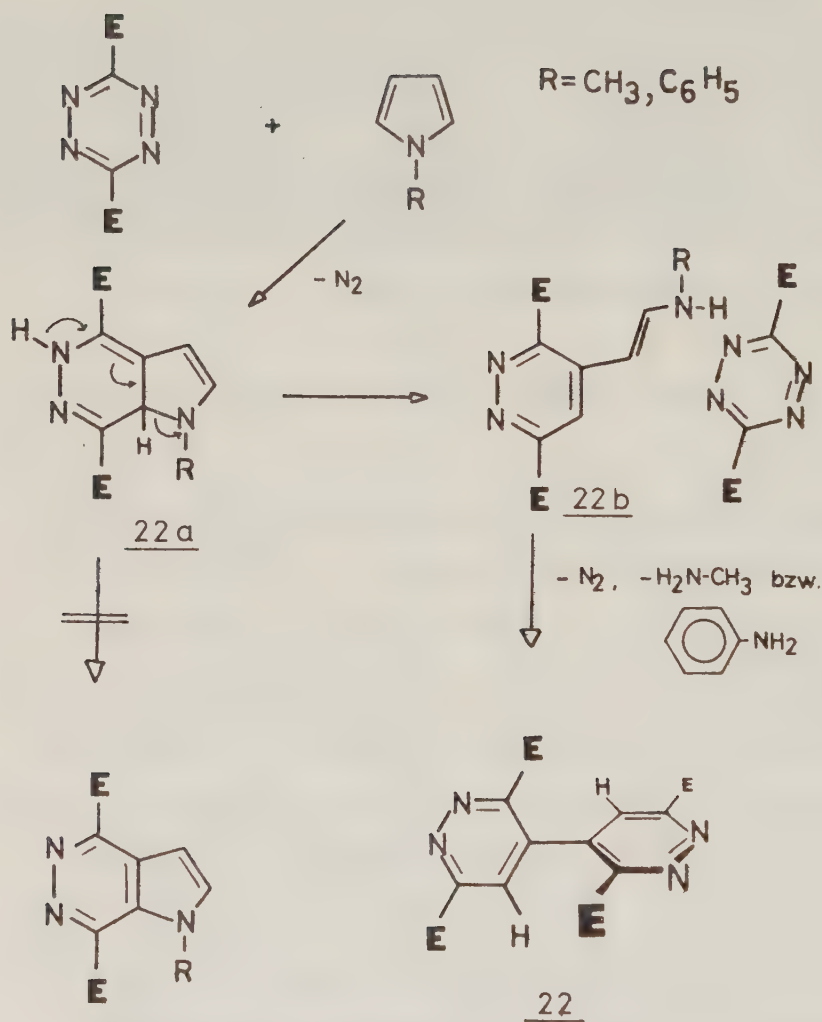


Abb. 8: IR-Spektrum von 21 in KBr

Zu einem vergleichsweise überraschenden Ergebnis führten Umsetzungen mit N-Methyl- und N-Phenyl-pyrrol (Versuche 11-12). Hier isoliert man nicht die erwarteten Pyrrolo[2,3-d]pyridazine; stattdessen wurde bei beiden Umsetzungen eine hellgelbe kristalline Verbindung erhalten, die sich nach Aufnahme von ^1H -NMR- und Massenspektrum als substituiertes Dipyridazyl 22 erwies. Die Entstehung von 22 erscheint plausibel, wenn man annimmt, daß im zunächst gebildeten Cycloaddukt 22 a eine heterolytische Spaltung der C-N-Bindung im Pyrrol-System erfolgt unter Bildung des Enamins 22 b. Dieses nicht isolierbare Zwischenprodukt enthält wiederum eine elektronenreiche Doppelbindung, die mit einem weiteren Molekül Tetrazin erneut eine Cycloaddition eingeht. Dabei wird Methylamin bzw. Anilin abgespalten unter Bildung von Heteroanaloga des Biphenyls. Um den dargestellten Reaktionsweg zu belegen, sollte freigeswordenes Methylamin bzw. Anilin nachweisbar sein. Gaschromatographische Untersuchungen der Reaktionslösungen zeigten einwandfrei das Vorhandensein der gesuchten Stoffe (Versuch 13).



Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt außer dem Signal für die vier Methylestergruppen ein Singulett bei $\delta = 8.13$ ppm für die an den Pyridazinringen stehenden aromatischen Protonen.

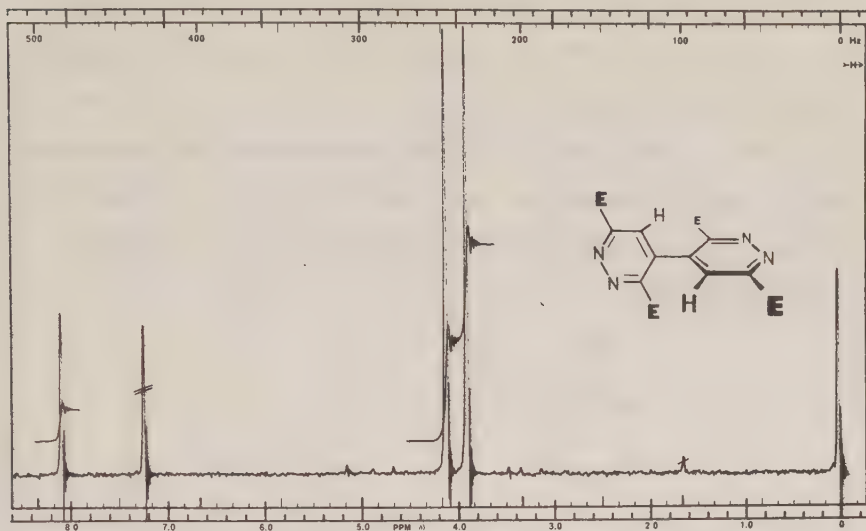
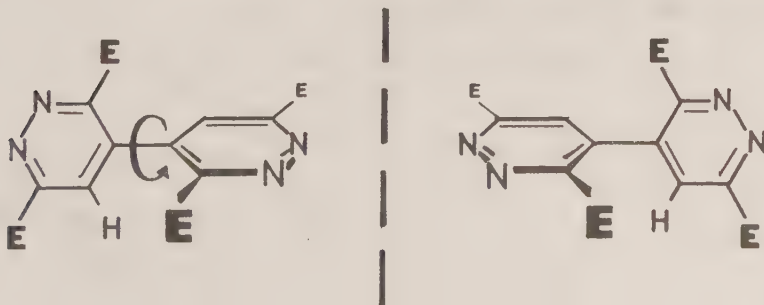


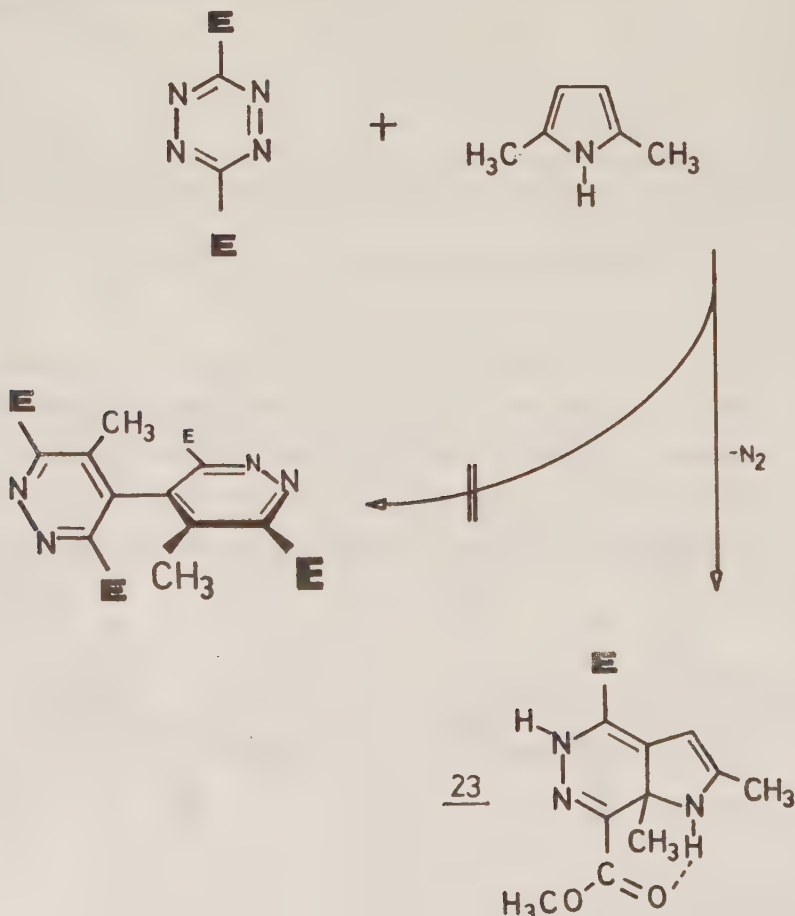
Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 22 in CDCl_3

Da die sterisch anspruchsvollen Substituenten des Dipyridazyls (das sind die großvolumigen Estergruppen) eine coplanare Einstellung der beiden aromatischen Ringe verbieten, besitzt das Molekül eine Chiralitätsachse, d.h. das Dipyridazyl sollte in optische Antipoden spaltbar sein.



Um isolierbare Enantiomere zu gewinnen, schien es sinnvoll, die Rotationsbarriere um die zentrale Bindung zu erhöhen und die sterisch anspruchswosen Wasserstoffatome durch raum-erfüllende Methylgruppen zu ersetzen.

In Erwartung des gewünschten Produktes setzte ich deshalb 2,5-Dimethylpyrrol¹⁶⁾ mit Tetrazin um (Versuch 14). Doch verläuft die Reaktion nur bis zur Pyrrolo[4,5-d]dihydropyridazin-Stufe. Die heterolytische Ringöffnung des Fünfrings bleibt eigenartigerweise aus, eine plausible Erklärung kann bisher nicht gegeben werden. Verbindung 23 ist einziges Reaktionsprodukt.



Im ^1H -NMR-Spektrum gibt das NH-Proton des Pyrrolringes bei $\delta = 9.0$ ppm ein Signal. Die chemische Verschiebung zu tiefem Feld wird auch hier (wie bei 21) durch Ausbildung einer Wasserstoffbindung zum Carbonyl-Sauerstoff der benachbarten Esterfunktion hervorgerufen.

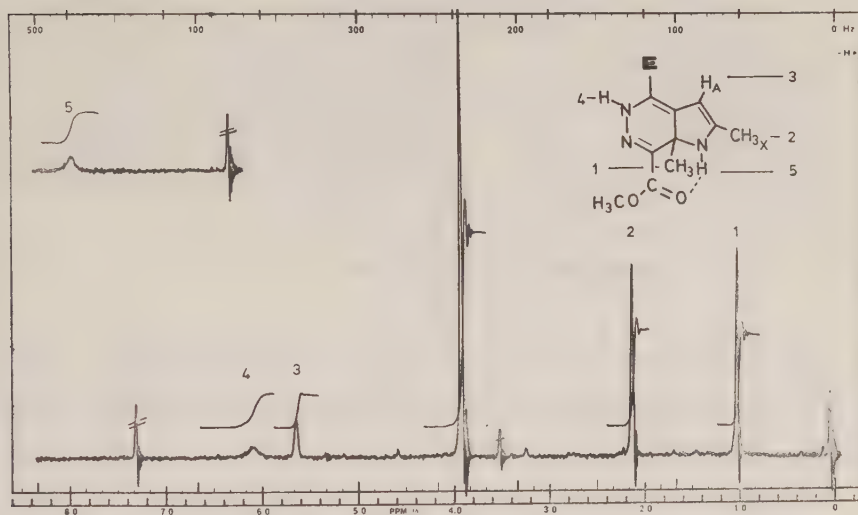


Abb. 10: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 23 in CDCl_3
Sweep-Offset: 2 ppm

Das Proton am Fünfring zeigt eine schwache Kopplung mit der benachbarten CH_3 -Gruppe, weshalb für beide ein verbreitetes Singulett registriert wird (siehe Abb. 10).

Das IR-Spektrum wird charakterisiert durch zwei NH-Absorptionsbanden bei 3380 und 3270 cm^{-1} . Die Bande bei höherer Wellenlänge ist etwas verbreitert und der verbrückten NH-Funktion des Fünfrings zuzuordnen.

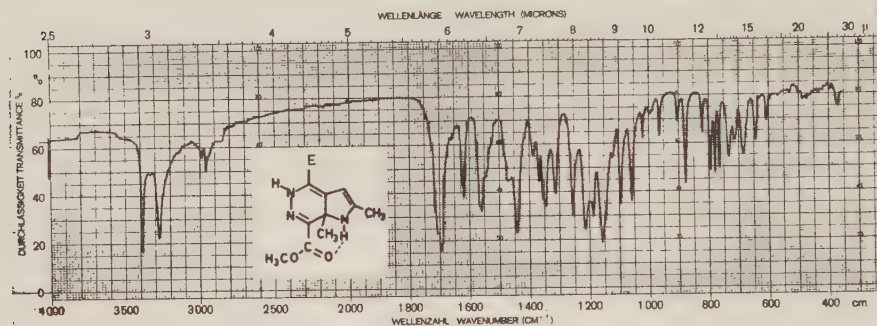
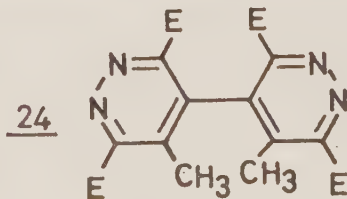


Abb. 11: IR-Spektrum von 23 in KBr

Durch Umsetzung von Tetrazin mit 1,2,5-Trimethyl- und 1-Butyl-2,5-dimethylpyrrol¹⁶⁾ sollte ein weiterer Versuch unternommen werden, das gewünschte, an der Rotation sterisch gehinderte Bipyridazyl zu erhalten (Versuche 15 und 16). In Analogie zum N-Methylpyrrol sollte auch hier durch Heterolyse der C-N-Bindung ein Enamin als Zwischenprodukt auftreten und zum Bipyridazyl weiterreagieren. Eigentümlicherweise wurde eine Verbindung erhalten, deren Molekülpeak im Massenspektrum und deren Elementaranalyse mit den erwarteten Werten zwar übereinstimmten, deren spektrale Daten jedoch mit der angenommenen Struktur 24 nicht in Einklang standen.



Das ^1H -NMR-Spektrum sollte für 24 außer den Ester-Signalen einen Peak, bei stark gehinderter Rotation möglicherweise zwei Signale für die an den Sechsringen stehenden Methylgruppen aufweisen. Eigentümlicherweise findet man jedoch bei $\delta = 4.68$ ppm ein Signal für nur zwei Protonen.

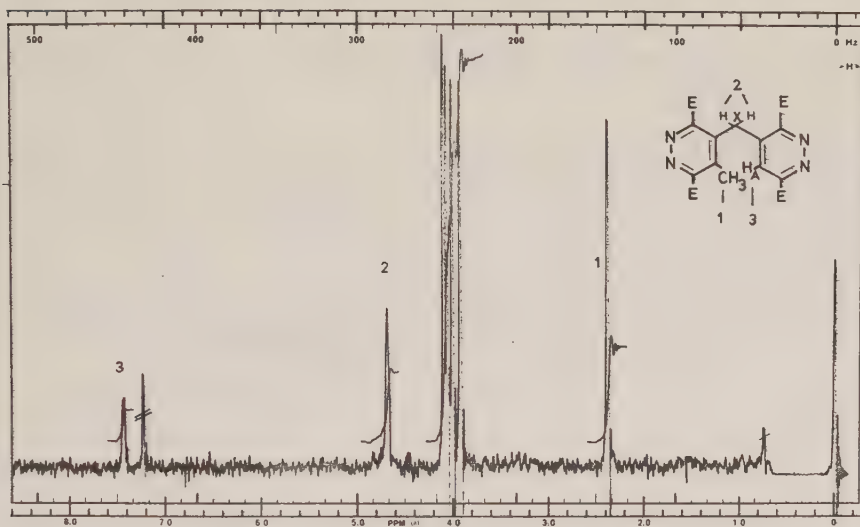
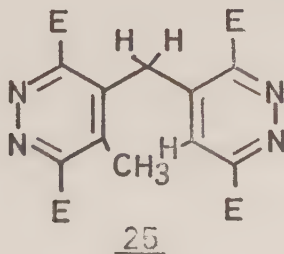


Abb. 12: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 25 in CDCl_3

Aufgrund dieses Signals und des Fehlens einer NH-Bande im IR-Spektrum läßt sich der neuen Verbindung die Konstitution 25 zuordnen:

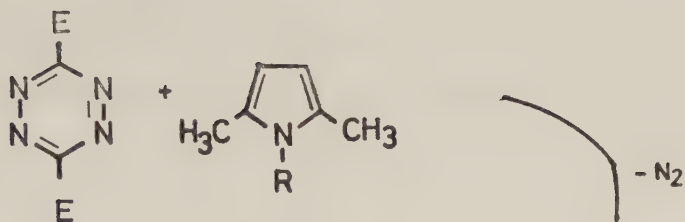


Da die Singulettts bei $\delta = 4.68$ und 7.43 ppm verbreitert sind, lag der Schluß nahe, daß eine kleine Allylkopplung zwischen beiden Protonenarten besteht. Einstrahlen bei einer der beiden Resonanzfrequenzen in einem Doppelresonanzversuch brachte auch ein Ansteigen der Signalhöhe des jeweils anderen Signals, so daß auf Vorhandensein einer geringen, wenn auch nicht direkt meßbaren Kopplung zwischen beiden Gruppen geschlossen werden kann.

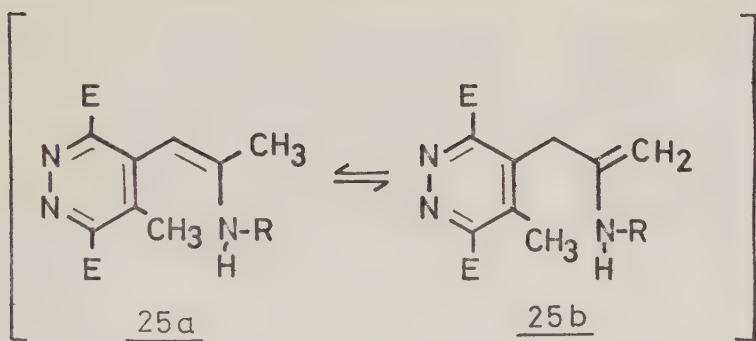
Die angenommene, durch spektrale Daten belegte Konstitution wird plausibel, wenn man folgenden Reaktionsweg zugrunde legt:

Nach Reaktion eines Moleküls Tetrazin mit dem substituierten Pyrrol tritt wie bei 22 oxidative Ringöffnung des Pyrrolringes ein. Das substituierte Enamin 25 a steht im Gleichgewicht mit 25 b¹⁸⁾. Somit steht dem Tetrazin eine weitere elektronenreiche Doppelbindung zur Verfügung, an die es sich addieren kann. Welches Tautomere schließlich produktbestimmend ist, wird durch das Curtin-Hammettsche Prinzip¹⁹⁾ kontrolliert. Danach ist das Verhältnis der Produktausbeute nicht abhängig von der Lage des Tautomerie-Gleichgewichtes, sondern wird ausschließlich von der relativen Aktivierungsenergie beider Spezies bestimmt, die zu ihrer Cycloadditionsreaktion aufgebracht werden muß.

Offenbar ist der Aktivierungsberg für das Tautomere 25 b kleiner, so daß 25 als einziges Reaktionsprodukt isolierbar wird, nachdem anschließend noch oxidiert wurde unter Regenerierung des aromatischen Pyridazin-Ringes.

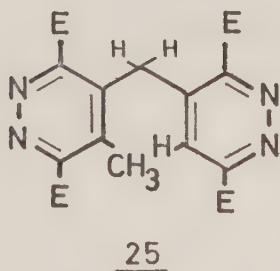
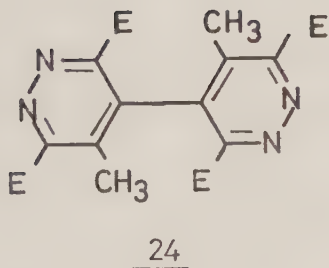


$R = CH_3, C_4H_9$

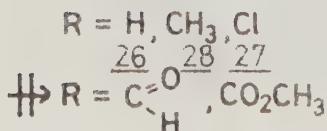
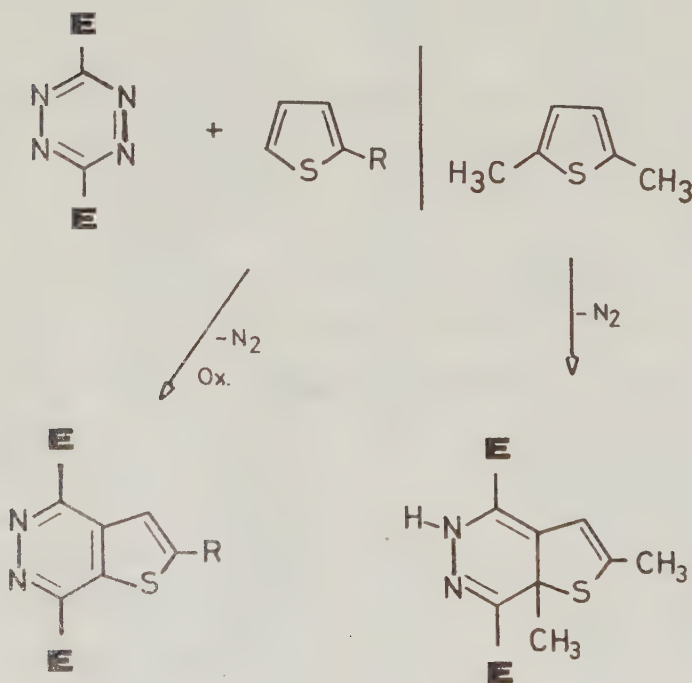


• Tetrazin

$-H_2N-R, Ox$



Thiophen, mit dem am stärksten ausgeprägten aromatischen Charakter verhält sich gegenüber Tetrazin anders. (Versuche 17 bis 20). Es kommt in fast allen Fällen zur Regeneration des Thiophenringes. Der Substituent entscheidet hier offensichtlich über den Erfolg und die Reaktionsgeschwindigkeit der Cycloaddition. Ist es eine stark elektronenziehende Gruppe, tritt keine Reaktion ein.



29

Thiophen selbst benötigt bei $\frac{1}{100}$ molarem Umsatz 5 Wochen Reaktionsdauer in siedendem Methyldichlorid, bis es vollständig mit Tetrazin reagiert hat. Ich erhielt das Thiopheno[2,3-d]pyridazin 26. Das entsprechende Dihydropyridazin-Derivat konnte nicht isoliert werden.

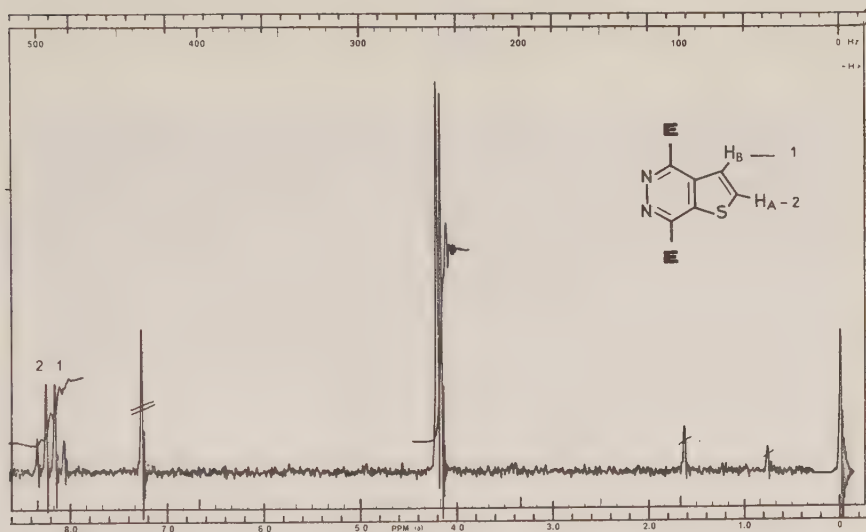


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 26 in CDCl_3

2-Chlorthiophen konnte nur unter drastischen Reaktionsbedingungen zur Cycloaddition an Tetrazin veranlaßt werden. Nach drei Tagen in kochendem Chlorbenzol wurde das Thiopheno[4,5-d]pyridazin 27 isoliert.

Unter mildereren Bedingungen und schon nach wenigen Tagen hatten 2-Methylthiophen und 2,5-Dimethylthiophen mit Tetrazin reagiert. Dabei zeigte sich außerdem, daß die sterisch anspruchslöseste Doppelbindung Cycloaddition

eingeht. Aus 2-Methylthiophen entstand 28, dessen IR- und ^1H -NMR-Spektren auf das Fehlen einer NH-Funktion schließen läßt. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt ein zum Quadruplett aufgespaltenes Signal für das Proton am Fünfring bei $\delta = 7.73$ ppm ($J = 1.5$ Hz). Dieses Proton koppelt mit der benachbarten CH_3 -Gruppe, deren Signal, zum Duplett aufgespalten, bei $\delta = 2.6$ ppm in Resonanz tritt.

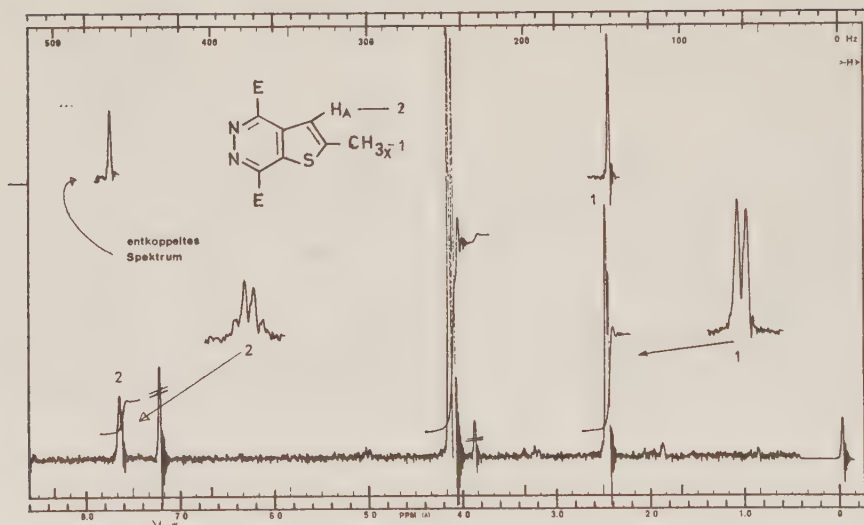


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 28 in CDCl_3
Dehnung: 5 Hz/cm

Sind beide Doppelbindungen des Thiophenringes wie beim 2,5-Dimethylthiophen substituiert, so bleibt die Reaktion auf der Stufe des Dihydropyridazins stehen (29).

Im IR-Spektrum erscheint die typische NH-Absorption bei 3335 cm^{-1} .

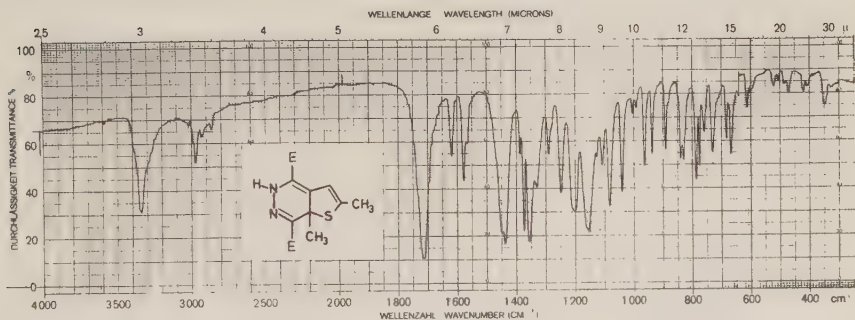
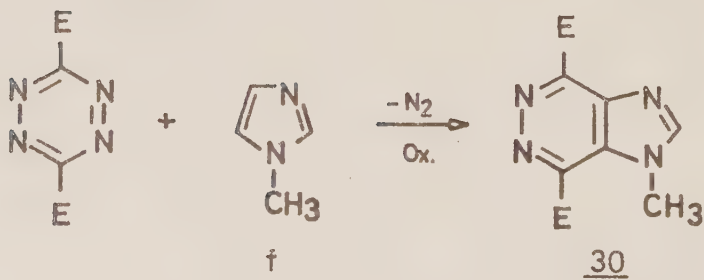
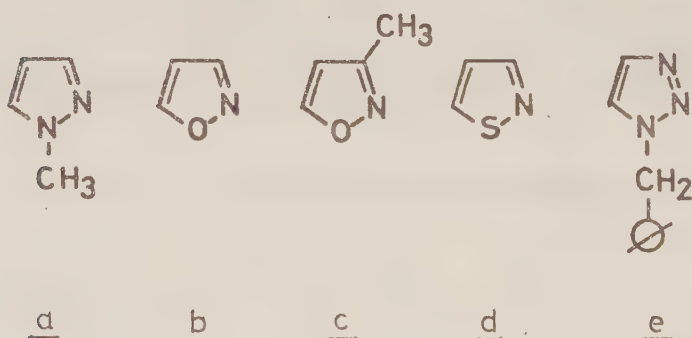


Abb. 15: IR-Spektrum von 29 in KBr

Nach erfolgreichem Verlauf von Umsetzungen mit Heteroaromaten, die nur ein Heteroatom tragen, stellte sich die Frage, ob auch elektronenreiche Fünfringsysteme mit zwei und mehr Heteroatomen im Sinne einer "inversen" Diels-Alder-Reaktion Cycloaddition mit Tetrazin eingehen. Dabei zeigte sich, daß trotz Variation der Reaktionsbedingungen (Reaktionsdauer, Reaktionstemperatur, Wahl des Lösungsmittels) von den eingesetzten Heterocyclen a bis f lediglich das N-Methylimidazol in der Lage ist, als Dienophil zu fungieren. Es reagiert analog Thiophen, wie im Formelschema verdeutlicht ist (Versuch 21).



Das als Zwischenprodukt vermutete Imidazo[4,5-d]dihydropyridazin konnte nicht isoliert werden. Unter dem oxidierenden Einfluß überschüssigen Tetrazins bildete sich unter Regenerierung des aromatischen Imidazol-Fünfrings das Imidazo [4,5-d]pyridazin 30 als purinanaloges Reaktionsprodukt. Es ist durch ein sehr einfaches ^1H -NMR-Spektrum gekennzeichnet, wie Abb. 16 ausweist.

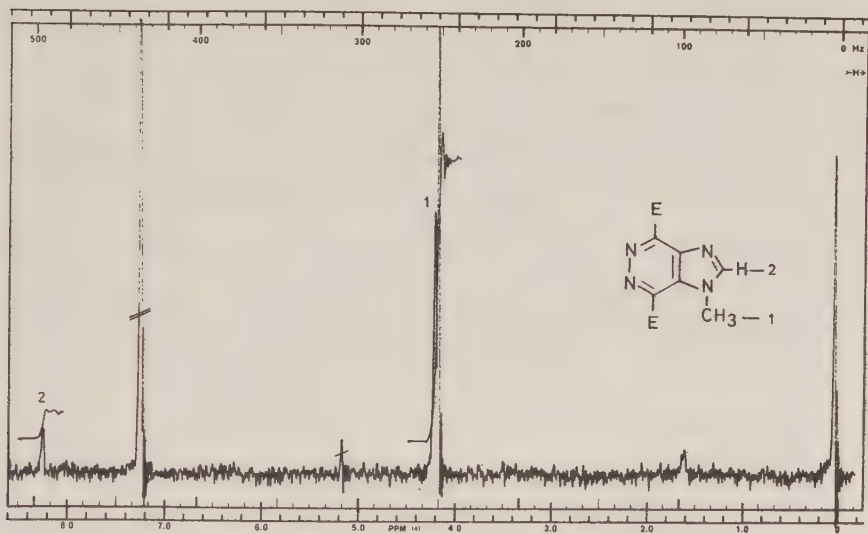


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 30 in CDCl_3

5. Umsetzungen mit benzokondensierten Heteroaromaten

Im folgenden sollte nun versucht werden, wie weit sich das Reaktionsprinzip auf benzo- bzw. pyridino-kondensierte Heteroaromaten übertragen läßt.

Da bei ihnen ähnliche elektronische Verhältnisse herrschen wie bei 6π -Heteroaromaten²⁰⁾, sollte auch das Reaktionsverhalten der 10π -Heteroaromaten dem der 6π -Heteroaromaten gleichen. Bringt man Benzo[b]thiophen und 7-Azaindol mit Tetrazin zur Reaktion, so erhält man die erwarteten Cycloadditionsprodukte 31 und 32 als schwerlösliche, schwach gelbe Verbindungen (Versuche 22 und 22 a).

Während IR- und ^1H -NMR-Spektren von 31 keine Besonderheiten aufweisen, wird im IR-Spektrum von 32 eine stark verbreiterte NH-Bande bei 3220 cm^{-1} registriert, was auf eine Wasserstoffbindung schließen läßt. Das NH-Proton läßt sich im ^1H -NMR-Spektrum nicht fassen, da die Substanz wegen ihrer schlechten Löslichkeit in Trifluoressigsäure vermessen werden mußte.

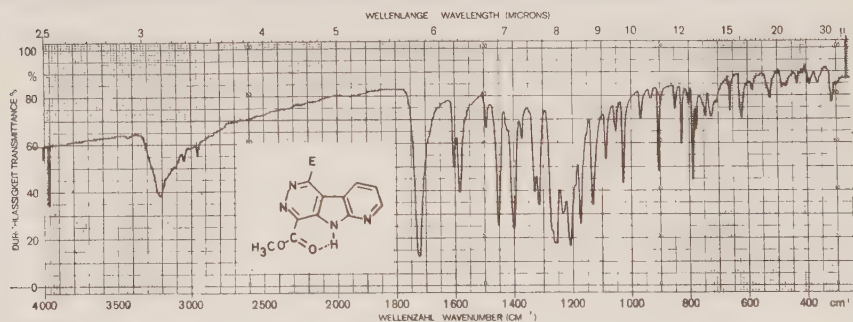
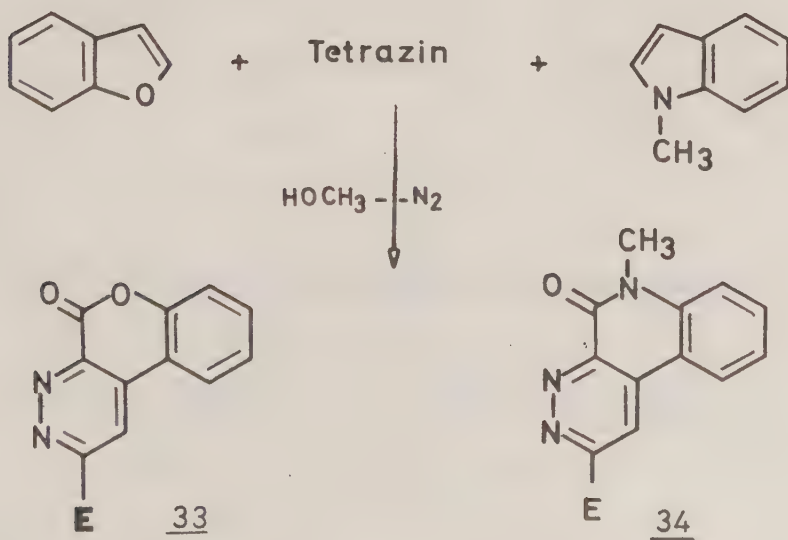
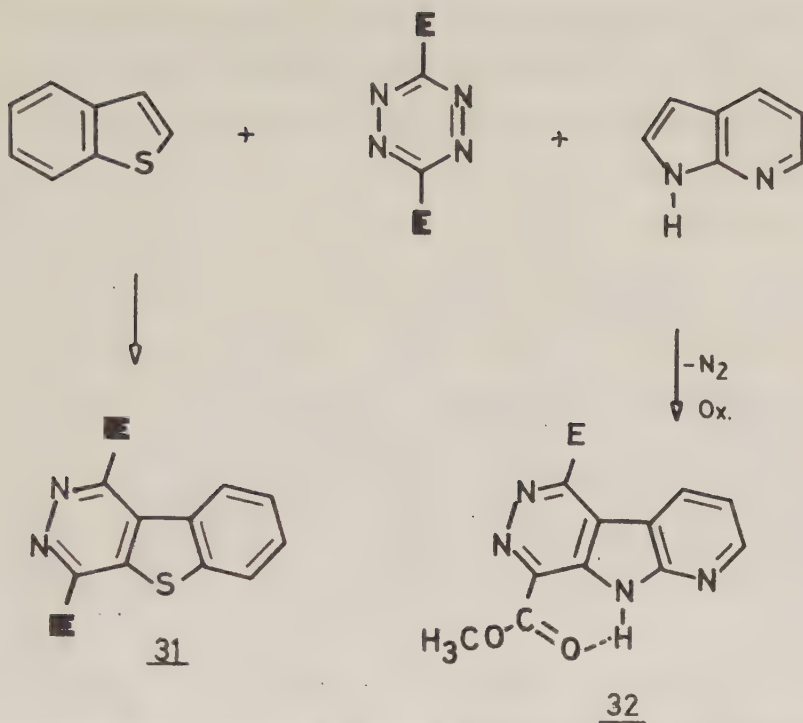


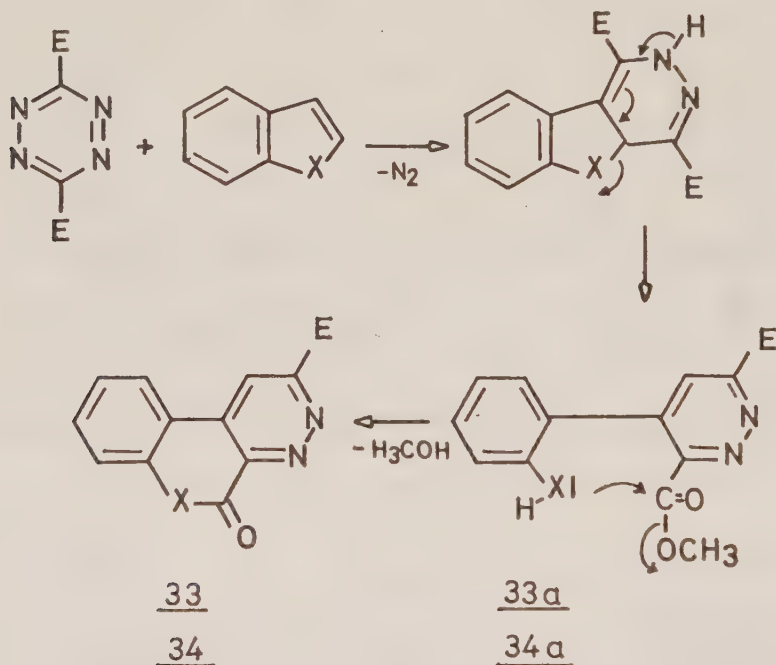
Abb. 17: IR-Spektrum von 32 in KBr



Unerwartete Reaktionsprodukte wurden nach Umsetzung von Benzo[b]furan^{*)} und N-Methylindol erhalten, nämlich das Cumarinderivat 33 bzw. das Lactam 34 (Versuche 23 und 24).

33: X = O

34: X = N-CH₃



^{*)} Unabhängig von uns hatten kürzlich auch I.N. Reinhoudt und C.G. Kouwenhoven 3-Pyridino-benzofuran mit 3,6-Diphenyltetrazin umgesetzt, ohne eine analoge Ringöffnung zu beobachten.

Das Reaktionsgeschehen läßt sich folgendermaßen deuten:
Zunächst erfolgt eine [4+2]-Cycloaddition des Tetrazins mit der elektronenreichen Doppelbindung des 10 π -Heteroaromaten. Nach Stickstoffeliminierung erfolgt hier oxidative Ringöffnung unter Heterolyse der C-X-Bindung (X=O,N) und Bildung des Phenols 33 a bzw. Anilins 34 a.

Unter den angewendeten Reaktionsbedingungen greift das nucleophile X die benachbarte Esterfunktion an, wobei unter Austritt von Methanol erneut Ringschluß erfolgt zum Cumarinderivat 33 bzw. Lactam 34.

Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 33 und 34 sind gekennzeichnet durch das Signal des aromatischen Protons am Pyridazin-Ring, das bei 9 ppm in Resonanz tritt (siehe Abb. 18).

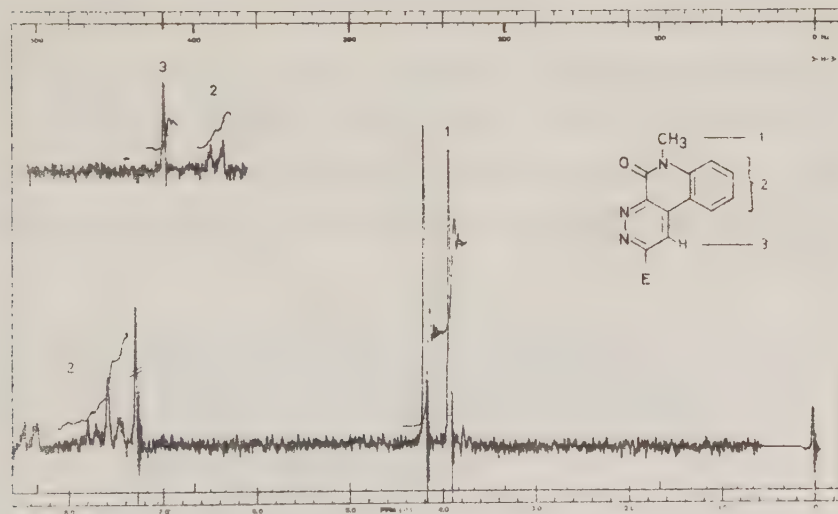
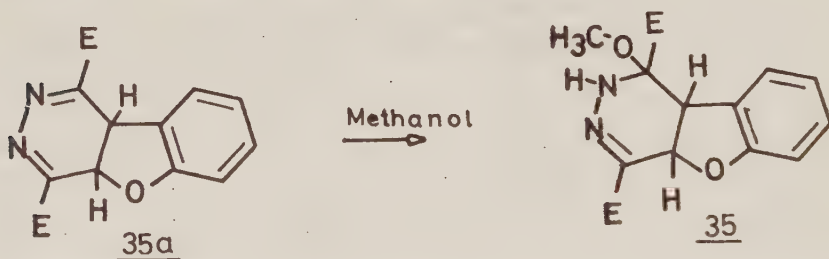


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 34 in CDCl_3
Sweep-Offset: 2 ppm

Aus der Mutterlauge des Reaktionsansatzes von Benzofuran mit Tetrazin ließ sich nach Zusatz von Methanol (als Kristallisationshilfe) in geringer Ausbeute ein zweites Produkt isolieren. Spektrale Daten lassen schließen, daß es sich um Verbindung 35 handelt.

Dessen Bildung wird plausibel, wenn man gemäß dem folgenden Reaktionsschema eine Addition von Methanol an das nach Stickstoffeliminierung entstandene Dihydropyridazinderivat 35a annimmt.



Das IR-Spektrum weist eine NH-Bande bei 3340 cm^{-1} auf und das ^1H -NMR-Spektrum ist charakterisiert durch ein AB-System bei $\delta = 5.33$ und 4.63 ppm ($J = 9\text{ Hz}$). Der A-Teil ist aufgespalten und koppelt mit dem NH-Proton zu einer long-range-Kopplung ($J = 2,5\text{ Hz}$).

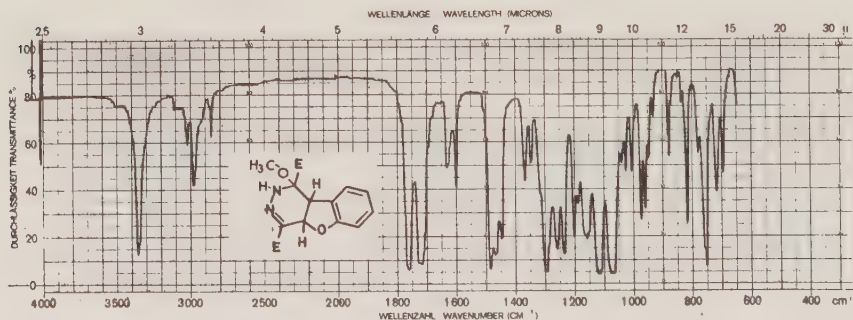


Abb. 19: IR-Spektrum von 35 in KBr

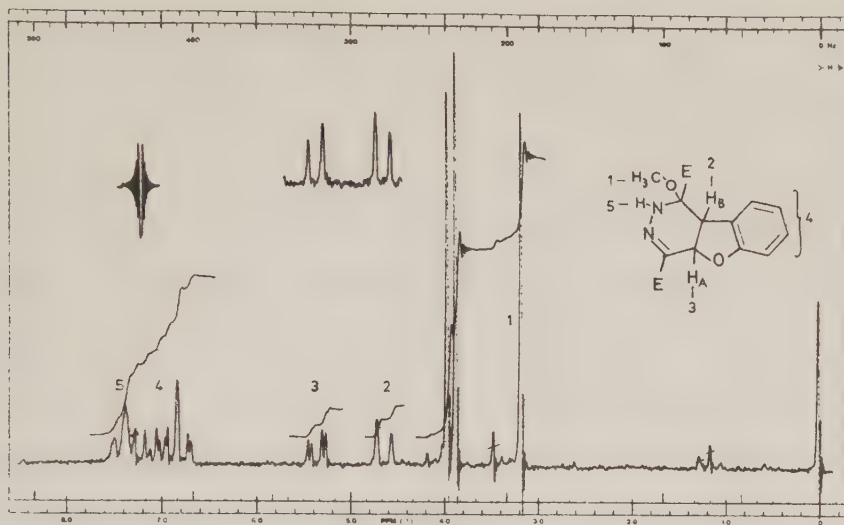


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 35 in CDCl_3

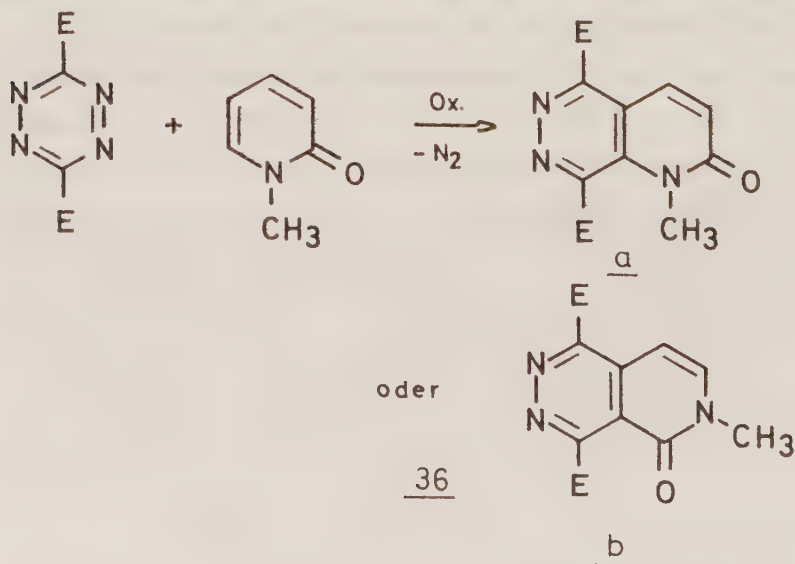
Diese Kopplung kann durch Schütteln der Meßlösung mit D_2O bzw. Einstrahlen einer Zweitfrequenz bei $\delta = 7.4$ ppm eliminiert werden; ein reines AB-System resultiert.

Nach Zugabe von Trifluoressigsäure zur Lösung der Substanz in Chloroform erfolgte Abspaltung von Methanol und Umlagerung zu dem als Hauptprodukt der Reaktion von Tetrazin mit Benzo[b]-furan isolierte Cumarin 33.

6. Umsetzung mit N-Methylpyridon-(2)

Nach erfolgreich verlaufenen Umsetzungen von Tetrazin mit heterocyclischen Fünfringen sollten auch höhergliedrige, heteroatomhaltige Ringsysteme auf ihr Verhalten bei der "inversen" Diels-Alder-Reaktion geprüft werden.

Als Beispiel für einen heterocyclischen Sechsring wurde N-Methylpyridon-(2) mit Tetrazin umgesetzt (Versuch 25). Nach vierzehnstündiger Reaktionsdauer in siedendem Chlorbenzol, recht massive Bedingungen für die sonst so glatt verlaufende Reaktion, wurden nach Zugabe von wenig Methanol und längerem Stehenlassen farblose Kristalle erhalten. Die Substanz zeigte laut Massenspektrum eine Molmasse von 277. Dementsprechend hatte ein Molekül Tetrazin mit einem Molekül Pyridon im Sinne einer "inversen" Cycloaddition reagiert mit anschließender oxidativer Rearomatisierung des Pyridazin-Ringes. Denkbar waren zwei Alternativen 36 a und 36 b, je nachdem, welche Doppelbindung des Pyridonsystems mit Tetrazin reagiert hatte.



Das im ^1H -NMR-Spektrum zu erwartende AB-System der Protonen des Pyridon-Ringes wird in Form zweier Dupletts registriert, zentriert bei $\delta = 7.33$ bzw. 7.6 ppm ($J_{A,B} = 8$ Hz).

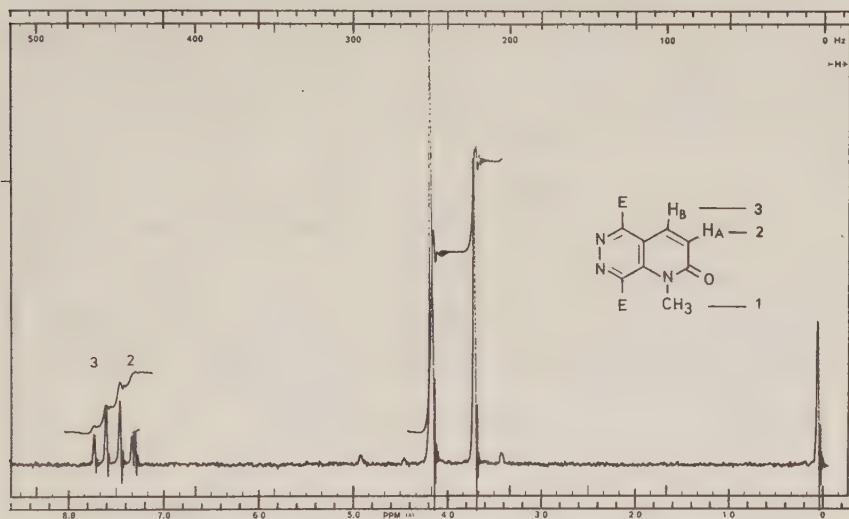
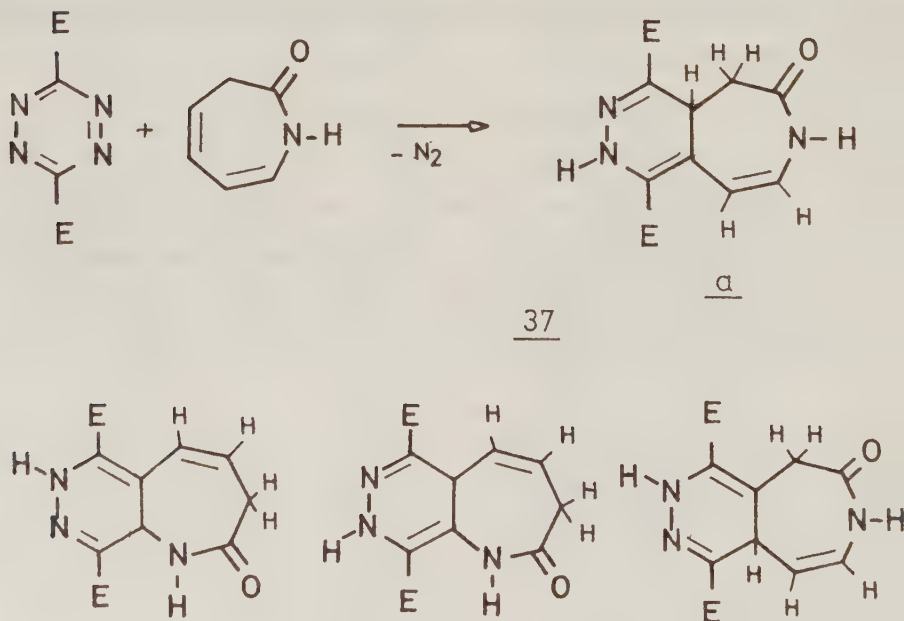


Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 36 a in CDCl_3

Die Verschiebung der Signale zu relativ tiefem Feld steht eher im Einklang mit der elektronenarmen Doppelbindung von 36 a als mit dem elektronenreicheren Enaminsystem in 36 b, so daß Struktur 36 a vor b zu favorisieren ist.

7. Umsetzungen mit Azepinen

In der Reihe siebengliedriger Heterocyclen interessierten uns insbesondere Umsetzungen mit 2H- und 3H-Azepinen, da sie zu Cycloadditionsprodukten führen sollten, die den pharmakologisch wichtigen Benzodiazepinen strukturell sehr ähnlich sind. Die Umsetzung mit 1,3-Dihydro-2H-azepin-2-on²¹⁾ führte zu einem kristallinen, gelben Reaktionsprodukt, gut löslich lediglich in Dimethylsulfoxid (Versuch 26). Das Massenspektrum mit einem Molekülpeak $M^+ = 279$ m/e ließ schließen, daß nur eine Doppelbindung des Dihydroazepinonsystems reagiert hatte. Zwei NH-Signale im ^1H -NMR-Spektrum (siehe Abb. 23) ließen weiterhin folgern, daß ein Dihydropyridazinsystem vorlag. Demzufolge waren vier Strukturen für das dc einheitliche Reaktionsprodukt zu diskutieren, 37 a-d.



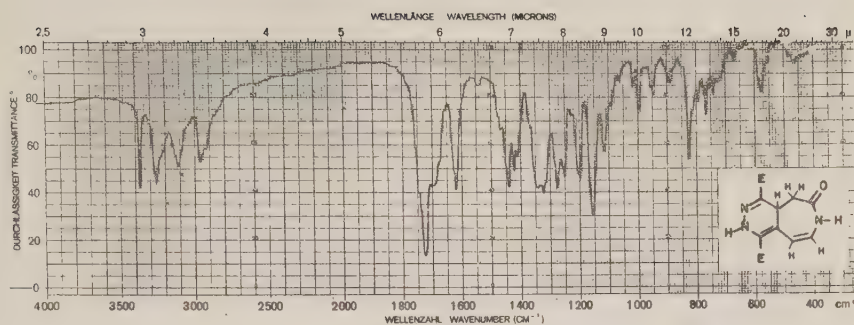


Abb. 22: IR-Spektrum von 37 a in KBr

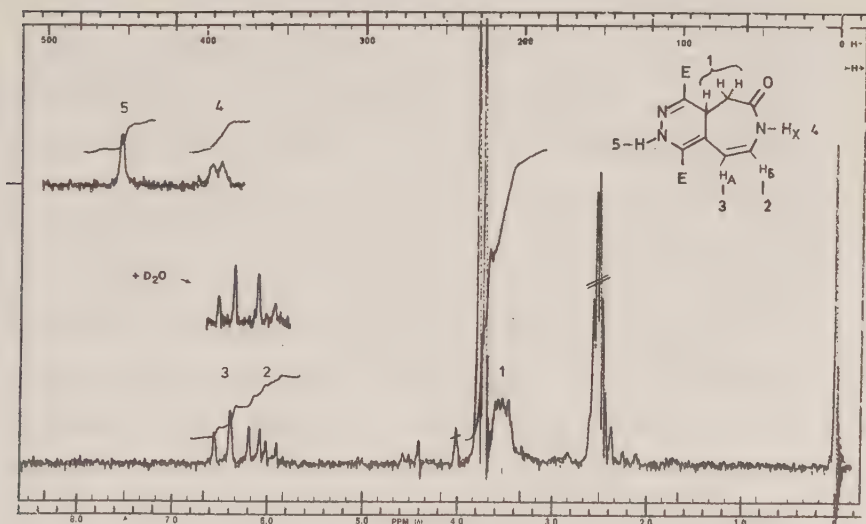
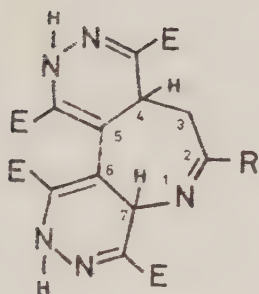
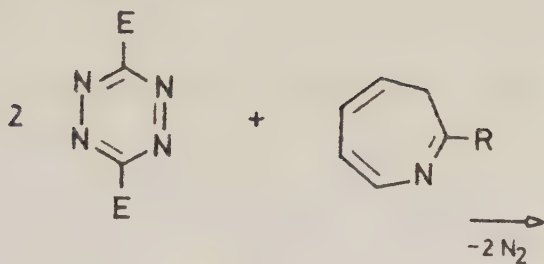
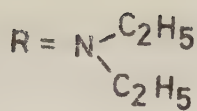


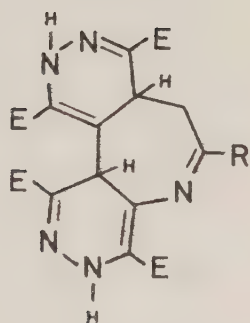
Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 37 a in DMSO-d_6
Sweep-Offset: 2 ppm

Eine Entscheidung zugunsten von 37 a mit dem längsten konjugierten System läßt sich anhand des ^1H -NMR-Spektrums treffen. Für die Vinylprotonen des heterocyclischen Siebenrings findet man erwartungsgemäß zwei Dupletts, zentriert bei $\delta = 6.47$ bzw. 6.07 ppm ($J = 10$ Hz), letzteres auf Grund einer zusätzlichen Kopplung mit dem benachbarten NH-Proton ($J = 6$ Hz) nochmals aufgespalten. Diese Kopplung entfällt nach Zusatz von Deuteriumoxid zur Meßlösung (siehe Abb. 22), es resultiert ein reines AB-System, wie es nur für 37 a zutreffend ist. Die Zuordnungen der anderen Protonensignale sind aus Abb. 23 zu entnehmen.

Anders verläuft die Umsetzung mit 2-Diäthylamino-3H-azepin²²⁾, das aus dem 2H-Azepinon gut zugänglich ist und in dem die elektronenliefernde Diäthylaminfunktion das konjugierte π -System sicherlich gegenüber dem "inversen" Dien Tetrazin reaktiver macht (Versuch 27). In orientierenden Reagenzglasversuchen zeigte sich, daß beide Reaktanden sehr heftig miteinander reagieren. Deswegen wurde die Azepinlösung zu einer auf -5°C gekühlten Tetrazinsuspension getropft. Als Reaktionsprodukt erhält man wiederum eine dc einheitliche Substanz in Form feiner gelber Kristalle. Massenspektroskopisch wurde eine Molmasse von 504 ermittelt. Demzufolge mußten zwei Moleküle Tetrazin mit dem 3H-Azepin reagiert haben. Weiterhin konnte den spektralen Daten entnommen werden, daß beide Pyridazinsysteme in der Dihydroform vorliegen müssen.

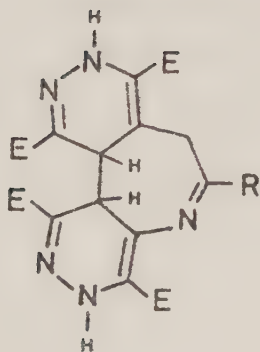


a

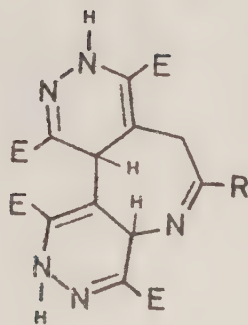


b

38



c



d

Zu entscheiden war zwischen vier Konstitutionen a-d, je nachdem an welches Stickstoffatom in den jeweils zwei Dihydropyridazinsystemen pro Molekül das Proton gebunden ist.

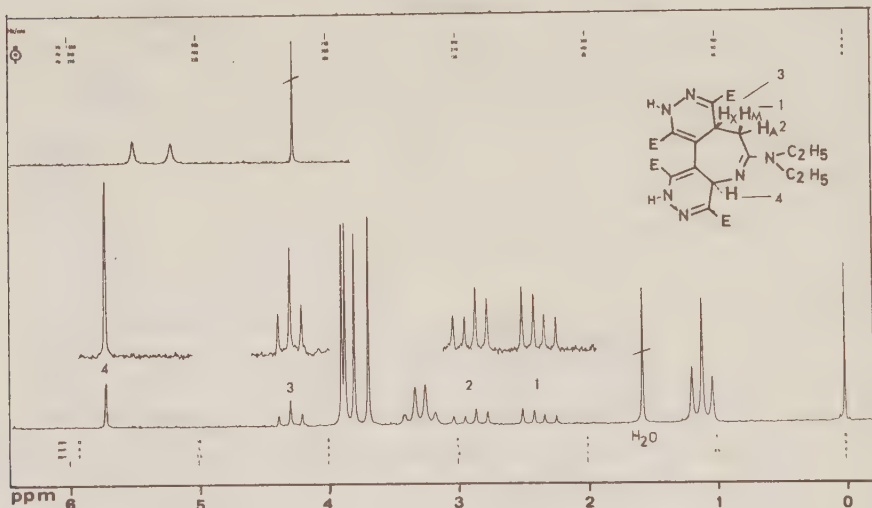


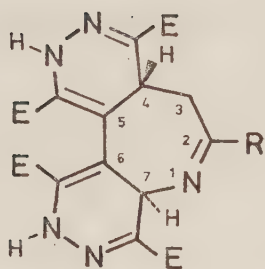
Abb. 24: ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz-PFT, 100 scans) von 38 a in CDCl_3 ; Sweep Offset: 3 ppm

Chemische Verschiebung	Kopplungskonstanten
H^1 : $\delta = 2.39$ ppm	$J_{1,2} = 16$ Hz
H^2 : $\delta = 2.9$ ppm	$J_{1,3} = 8$ Hz
H^3 : $\delta = 4.29$ ppm	$J_{2,3} = 8$ Hz
H^4 : $\delta = 5.72$ ppm	

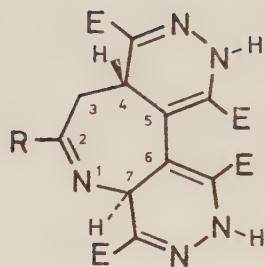
Anhand eines 90 MHz- ^1H -NMR-PFT-Spektrums (siehe Abb. 24) ließen sich b-d aus folgenden Gründen ausschließen:

- 1) Das Spektrum weist ein AMX-System auf. D.h. es müssen drei Protonen miteinander koppeln, was nur für die Konstitutionen a und b zutreffend ist; c und d sind damit nicht in Einklang zu bringen.
- 2) Eine Entscheidung zugunsten Konstitution a läßt sich auf Grund der stark unterschiedlichen chemischen Verschiebung der beiden einzelnen Protonen an den tertiären Kohlenstoffatomen 4 und 7 führen. In a befindet sich das isolierte Wasserstoffatom am C^7 in unmittelbarer Nachbarschaft zum Iminstickstoff und sollte dementsprechend bei niederem Feld zur Resonanz kommen als das ihm vergleichbare Proton auf der gegenüberliegenden Seite des Moleküls am C^4 mit einer Methylenfunktion als Nachbarn. Im Spektrum wird tatsächlich ein Unterschied in der chemischen Verschiebung von nahezu 2 ppm registriert, so daß Konstitution a allein zutrifft.

Das Molekül besitzt zwei Chiralitätszentren am C^4 und C^7 , so daß insgesamt vier Stereoisomere denkbar sind. Die durch dc festgestellte Einheitlichkeit des Moleküls läßt schließen - und auch das NMR-Spektrum weist darauf hin - daß kein Diastereomere ngemisch vorliegt, sondern ein Enantiomerenpaar, dessen Konfiguration (SS und RR bzw. SR und RS) jedoch nicht ermittelt wurde.

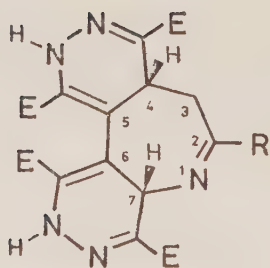


4R 7R

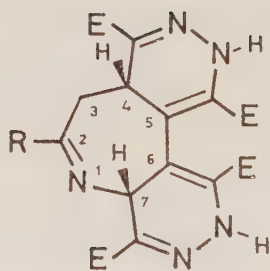


4S 7S

38a



4R 7S



4S 7R

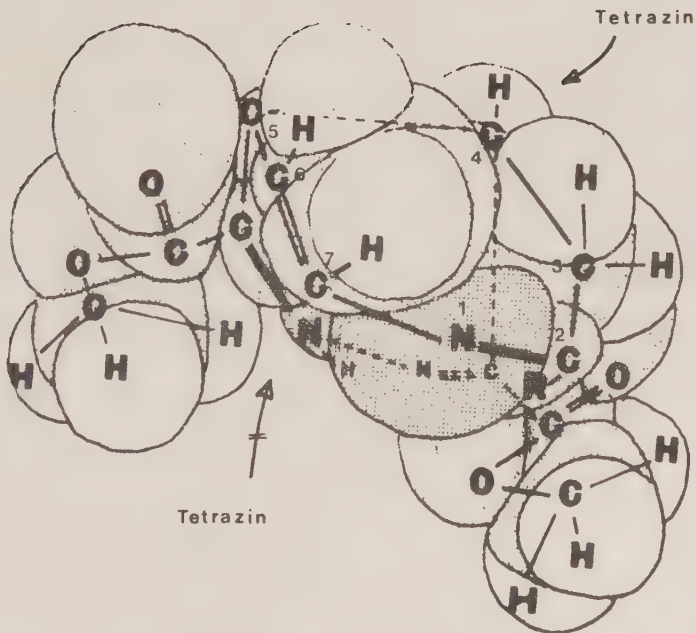
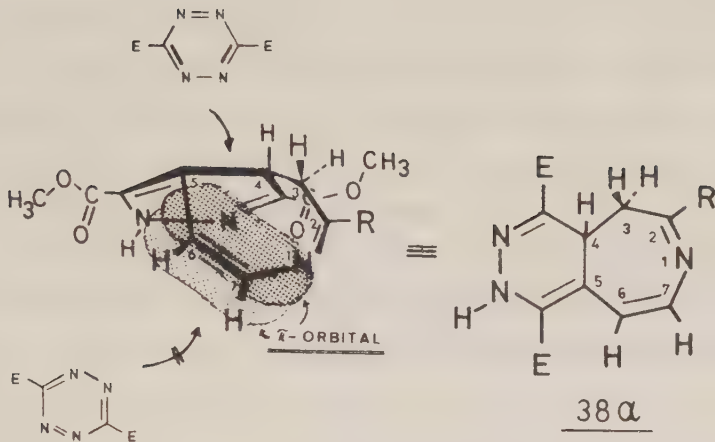


Abb. 25: Kalottenmodell von 38α in räumlicher Darstellung

Betrachtungen am Kalottenmodell (siehe Abb. 25 und vorstehendes Formelschema) lassen die Vermutung zu, daß die Konfiguration 4R, 7R bzw. 4S, 7S vorliegt. Nach Reaktion eines Moleküls Tetrazin mit dem 3H-Azepin sollte 38 a entstehen, da die Bindung zwischen C⁴ und C⁵ wohl die höchste π -Elektronendichte besitzt. Es liegt dann ein gewinkeltes Molekül vor, wie am Kalottenmodell ersichtlich ist. Ein zweites Molekül Tetrazin sollte von der sterisch weniger gehinderten Seite angreifen. Es resultiert die Verbindung mit der oben angegebenen Konfiguration.

Nach erfolgreich verlaufener $[4+2]$ -Cycloaddition von Tetrazin an 2H- und 3H-Azepine, war es naheliegend, auch 1H-Azepine, z.B. das N-Ethoxycarbonyl-azepin, einzusetzen, das im valenztautomerem Gleichgewicht mit Benzolimin steht. Doch ist die Trienform wesentlich stabiler als die Norcaradienform, so daß bei Cycloadditionsreaktionen²³⁾ bis auf eine Ausnahme²⁴⁾ Reaktionsprodukte des monocyclischen Valenztautomerem resultieren. Bekannt geworden sind 4 Typen von Cycloadditionen des Azepinsystems: Mit Tetracyanoethylen reagiert Azepin in einer $[4+2]$ -Cycloaddition als Dien²⁵⁾, mit 5,5-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrachloro-cyclopentadien als Dienophil mit seiner 4,5-Doppelbindung²⁶⁾. In einer $[6+4]$ -Dimerisationsreaktion fungiert Azepin sowohl als Dien wie als Trien²⁷⁾, in einer $[6+2]$ -Reaktion soll es gegenüber Nitrosobenzol als Trien reagieren. Dementsprechend waren bei der Umsetzung mit Tetrazin neben einer $[4+2]$ - auch eine $[4+4]$ - oder aber eine $[4+6]$ -Cycloaddition zu erwarten. Nach zweitägiger Reaktionszeit äquimolarer Mengen N-Ethoxycarbonyl-azepin und Tetrazin in absolutem Methylenchlorid wurde in guter Ausbeute ein einheitliches Cycloadditionsprodukt erhalten in Form gelber Kristalle (Versuch 28). Das Massenspektrum wies den Molekülpeak bei $M^+ = 335$ m/e aus, das IR-Spektrum zeigte eine charakteristische NH-Valenzschwingungsbande bei 3360 cm^{-1} (siehe Abb. 26).

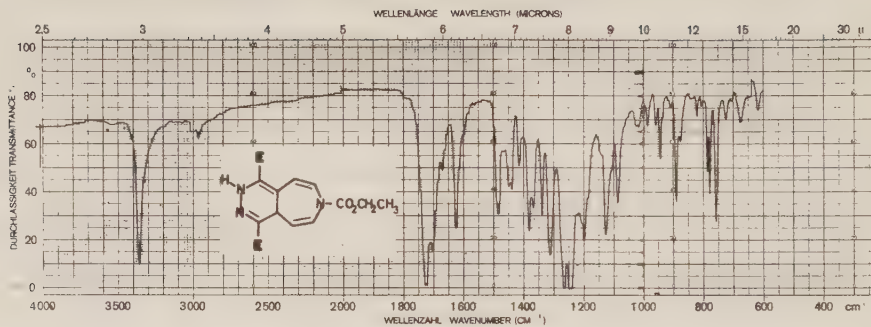
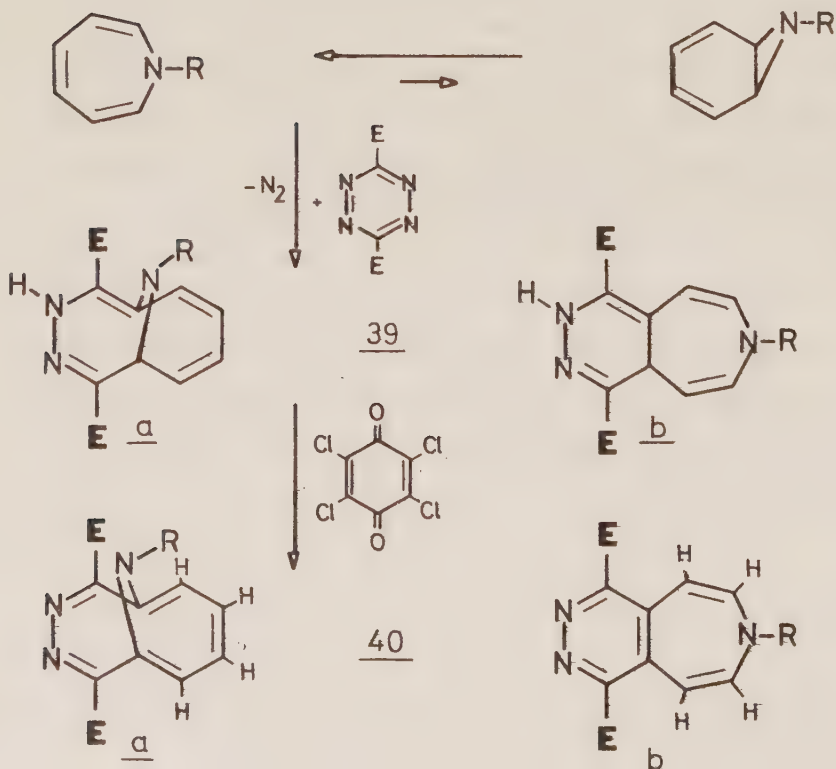


Abb. 26: IR-Spektrum von 39b in KBr



Demzufolge lag eine Kombination von je einem Molekül Dihydropyridazin und N-Ethoxycarbonyl-azepin vor. Für das Reaktionsprodukt kamen zwei Konstitutionen 39 a oder b in Betracht, je nachdem ob eine $[4+6]$ - oder $[4+2]$ -Cycloaddition eingetreten war.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte neben den eindeutig zuzuordnenden Signalen der Estergruppen ($\delta = 3.87$ ppm) und des NH-Signals ($\delta = 8.23$ ppm) ein kompliziertes Resonanzliniensystem von fünf miteinander koppelnden Protonen (siehe Abb. 27). Erschwerend für eine Spektrenanalyse war, daß ein Teil der Signale unter dem Quadruplett des Äthylsignals versteckt registriert wird.

Eine eingehende Analyse des Spektrums und anschließende Spinsimulation mit dem Programm NMR-CAL des Nicolet-Computers TT-7 ergaben folgende chemische Verschiebungen und Kopplungen:

Chemische Verschiebung	Kopplungskonstanten
$\text{H}^1 : \delta = 4.3 \text{ ppm}$	$J_{1,2} = 2 \text{ Hz}$
$\text{H}^2 : \delta = 5.23 \text{ ppm}$	$J_{1,4} = 2.3 \text{ Hz}$
$\text{H}^3 : \delta = 6.43 \text{ ppm}$	$J_{2,4} = 8 \text{ Hz}$
$\text{H}^4 : \delta = 6.67 \text{ ppm}$	$J_{3,5} = 10 \text{ Hz}$
$\text{H}^5 : \delta = 7.23 \text{ ppm}$	$J_{4,5} = 1.5 \text{ Hz}$

Damit war Konstitution 39 b zwar wahrscheinlich gemacht - für 39 a sollte man ein anderes Kopplungsmuster erwarten - ein endgültiger Strukturbeweis stand jedoch noch aus. Deswegen wurde das Reaktionsprodukt der Cycloaddition anschließend mit Chloranil oxidiert. Auch für das in guter Ausbeute erhaltene Oxidationsprodukt waren wiederum zwei Alternativen zu diskutieren, nämlich 40 a und b. Hier läßt sich aus dem

60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum jedoch eine Entscheidung zugunsten von 40 b treffen; für die vier Vinylprotonen wird ein A_2B_2 -System registriert (Abb. 27), das für 38 a nicht zutreffend ist, weil dann ein $AA'BB'$ -Muster resultieren sollte. Die in Abb. 27 getroffene Zuordnung der H_A und H_B -Protonen ist für Enamine plausibel und ergibt sich zudem auch zwangsläufig aus den ^1H -NMR-Daten von 39 b (Abb. 26) (Versuch 28 a).

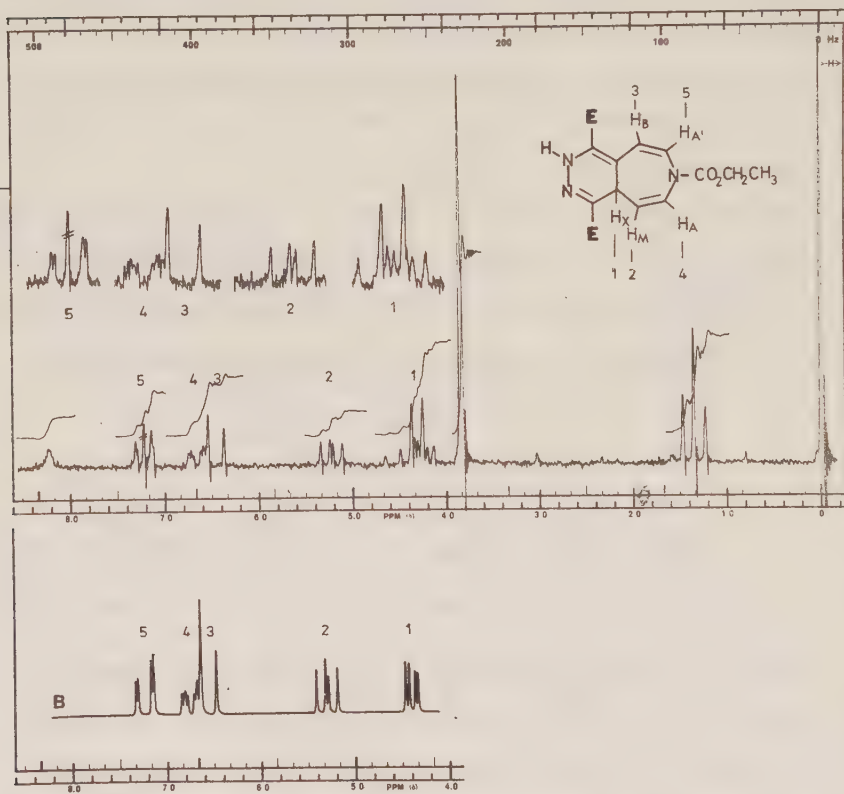


Abb. 27: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 39 b in CDCl_3
 Dehnung: 10 Hz/cm
 B: gerechnetes Spektrum

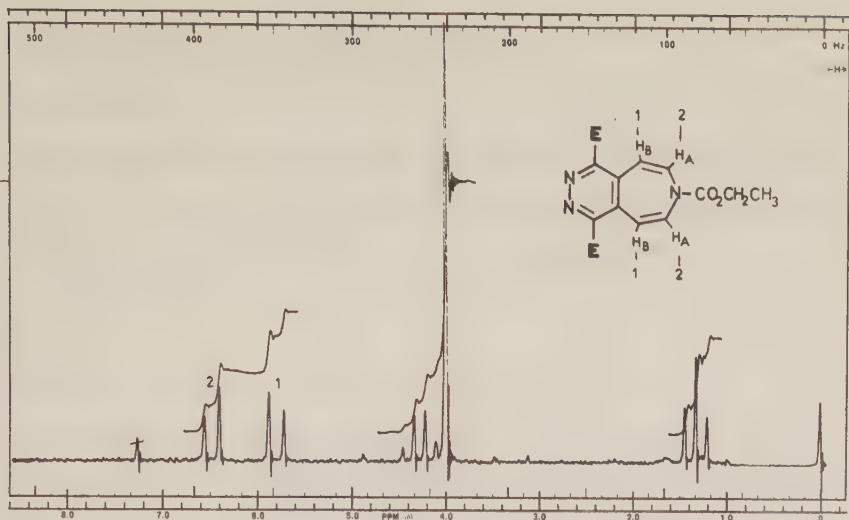
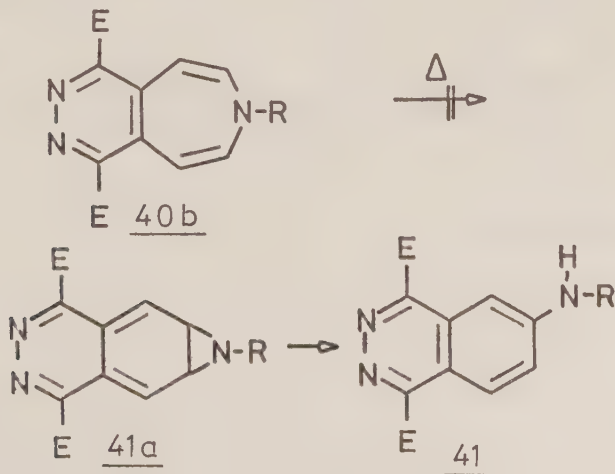


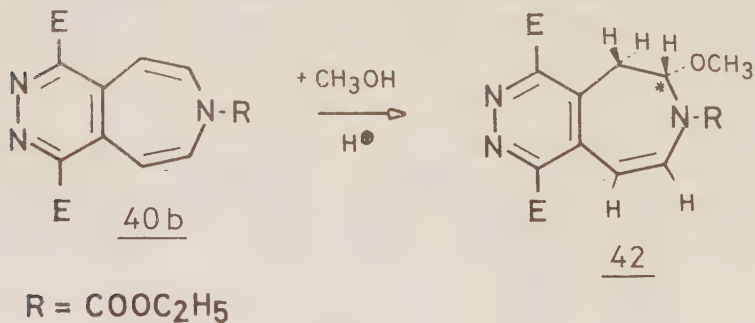
Abb. 28: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 40b in CDCl_3

Chemisch sollte 40b durch die Umlagerung in das Urethan 41 charakterisiert werden, eine Reaktion, die beim N-Ethoxycarbonyl-azepin sowohl thermisch²⁸⁾ als auch durch Säurekatalyse^{28a)} leicht zu erzwingen ist. Es zeigte sich jedoch, daß thermisch eine Umlagerung von 40b im gewünschten Sinne nicht eintrat, weder durch längeres Erhitzen in siedendem Hexachlorbutadien noch in Nitrobenzol bei etwa 180°C .



In diesem Lösungsmittel wurde ein Hochtemperatur- ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen, das keine Anhaltspunkte ergab für eine erfolgte Umlagerung. Sehr wahrscheinlich erfordert die Umwandlung von 40 b in 41 a mit seinem ortho-chinoidem System eine zu hohe Aktivierungsenergie, so daß das Ausbleiben der sonst so glatt verlaufenden Umlagerung durchaus plausibel erscheint.

Da auch die säurekatalysierte Umwandlung von N-Ethoxycarbonylazepin sehr wahrscheinlich über das valenztautomere Benzolimin abläuft²⁸⁾, schien der Versuch, unter dem Einfluß von konz. Salzsäure in Methanol eine Umlagerung zu erzwingen, nicht sehr aussichtsreich. Das Experiment lehrte, daß bei der Reaktion von 40 b mit $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ erwartungsgemäß nicht das Urethan 41 gebildet wurde (Versuch 29). Stattdessen wurde eine chirale Substanz isoliert, deren spektrale Daten auf die Addition eines Moleküls Methanol an die Siebenringdoppelbindung hindeutete.



Die Struktur im Sinne von 42 konnte durch das ^1H -NMR-Spektrum, insbesondere nach Zusatz von Verschiebungsreagenz $\text{Eu}(\text{fod})_3\text{-d}_{27}$ bestätigt werden; letzte Sicherheit über die Richtigkeit der Zuordnung von Signalgruppen und Kopplungskonstanten gab das mit dem Programm NMRCAL berechnete Spektrum, das in Abb. 29 B wiedergegeben ist.

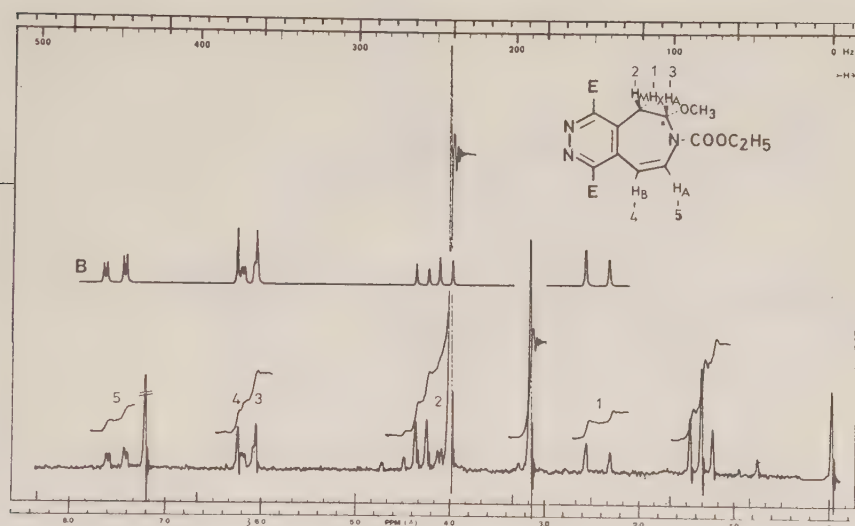


Abb. 29: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 42 in CDCl_3
 B: gerechnetes Spektrum

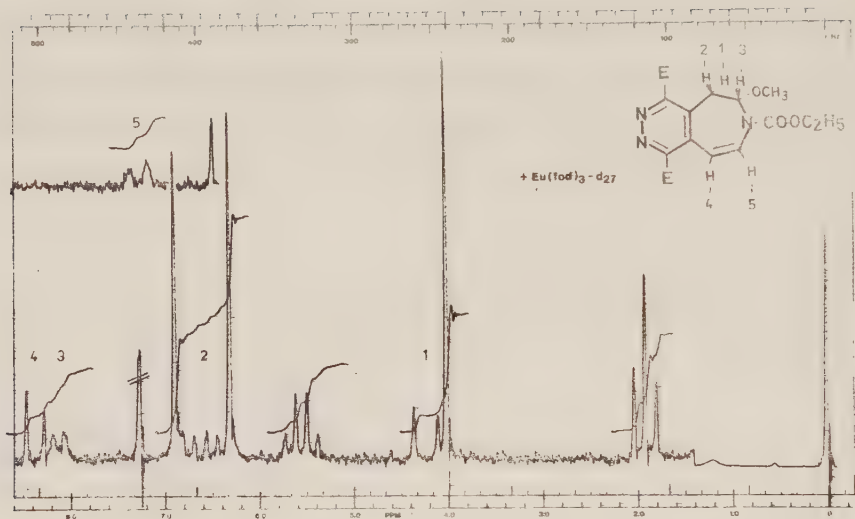
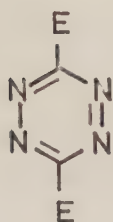


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 42 in CDCl_3 unter Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3\text{-d}_{27}$
Sweep-Offset: 2 ppm

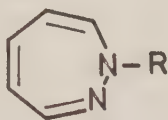
Spektrum ohne shift- mit $\text{Eu}(\text{fod})_3\text{-d}_{27}$ Kopplungskonst.
Reagenz

H^1 : $\delta = 2.45$ ppm	$\delta = 4.25$ ppm	$J_{1,2} = 15$ Hz
H^2 : $\delta = 4.03$ ppm	$\delta = 6.43$ ppm	$J_{1,3} = 0.5$ Hz
H^3 : $\delta = 6.13$ ppm	$\delta = 8.1$ ppm	$J_{2,3} = 8$ Hz
H^4 : $\delta = 6.17$ ppm	$\delta = 8.37$ ppm	$J_{3,5} = 2$ Hz
H^5 : $\delta = 7.5$ ppm	$\delta = 9.23$ ppm	$J_{4,5} = 12$ Hz

Bei der Cycloaddition des 1,2-Diazepins (²⁹⁾43) an Tetrazin war ebenfalls nicht a priori klar, welche Doppelbindung des heterocyclischen Siebenringsystems mit dem s-cis-Azin-System reagieren würde (Versuch 30). Dementsprechend mußten für das aus der Reaktion hervorgegangene Dihydropyridazin-Addukt vier Konstitutionen 44 a-d diskutiert werden.



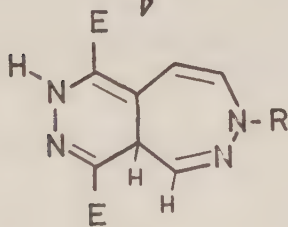
+



R = COOC₂H₅

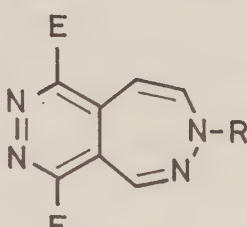
43

-N₂



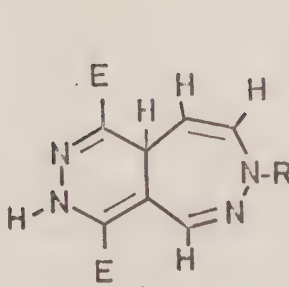
a

Chloranil

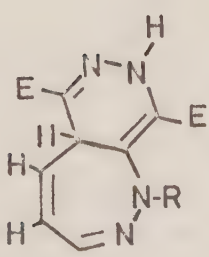


45

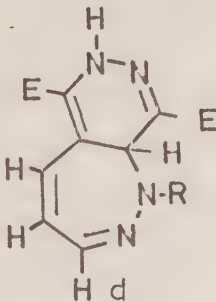
44



b



c



d

Anhand des 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrums läßt sich jedoch eine schnelle Entscheidung herbeiführen. Man findet nämlich für die vier Protonen am heterocyclischen Siebenringsystem ein AB- und ein AX-Spinsystem (siehe Abb. 31), was nur mit Konstitution 44 a in Einklang zu bringen ist. Bestätigung findet diese Zuordnung im Oxidationsprodukt von 44 a (Versuch 31).

Dabei sollte 45 resultieren, für das man im ^1H -NMR-Spektrum neben einem Singulett für das isolierte Wasserstoffatom am C^3 -Atom ein AB-System für die zwei verbleibenden Vinylprotonen erwarten sollte. Dies findet man im ^1H -NMR-Spektrum von 45 (siehe Abb. 32) bestätigt, so daß analog dem N-Ethoxycarbonyl-azepin auch beim entsprechenden Diazepin die 4,5-Doppelbindung offensichtlich bevorzugt mit dem "inversen" Diensystem des Tetrazins reagiert.

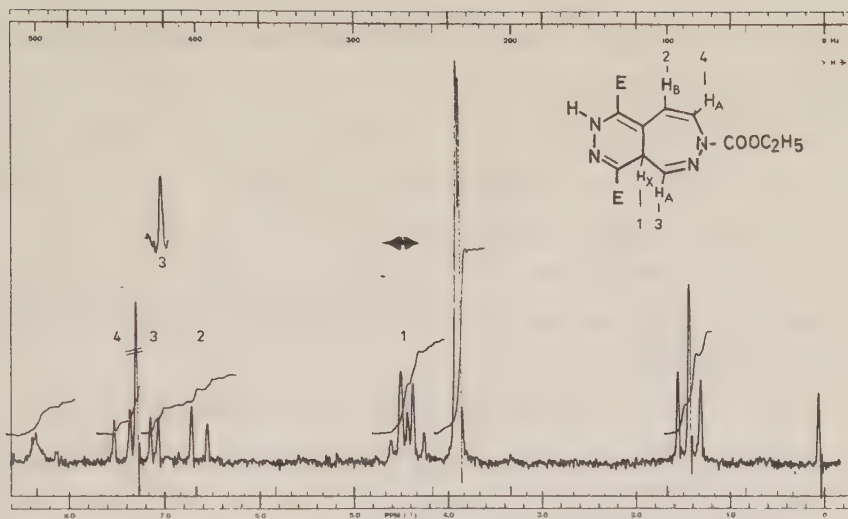


Abb. 31: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 44a in CDCl_3

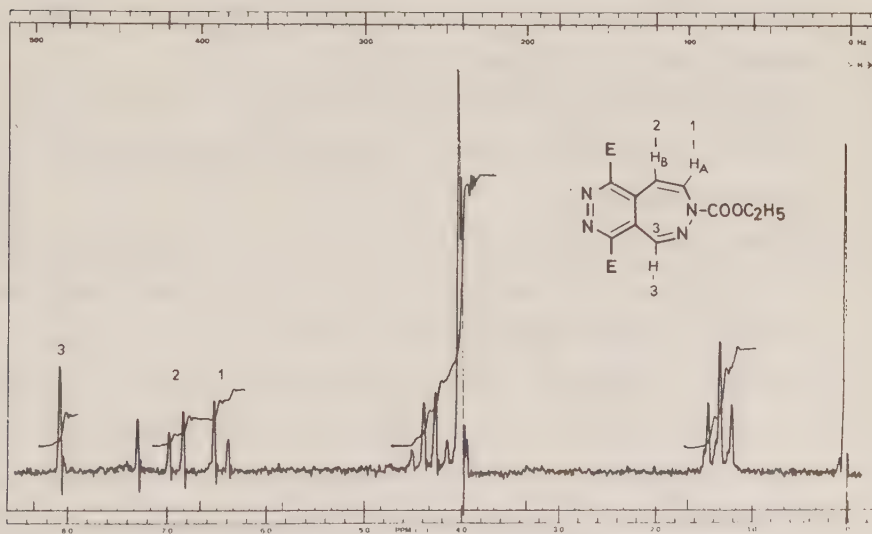


Abb. 32: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 45 in CDCl_3

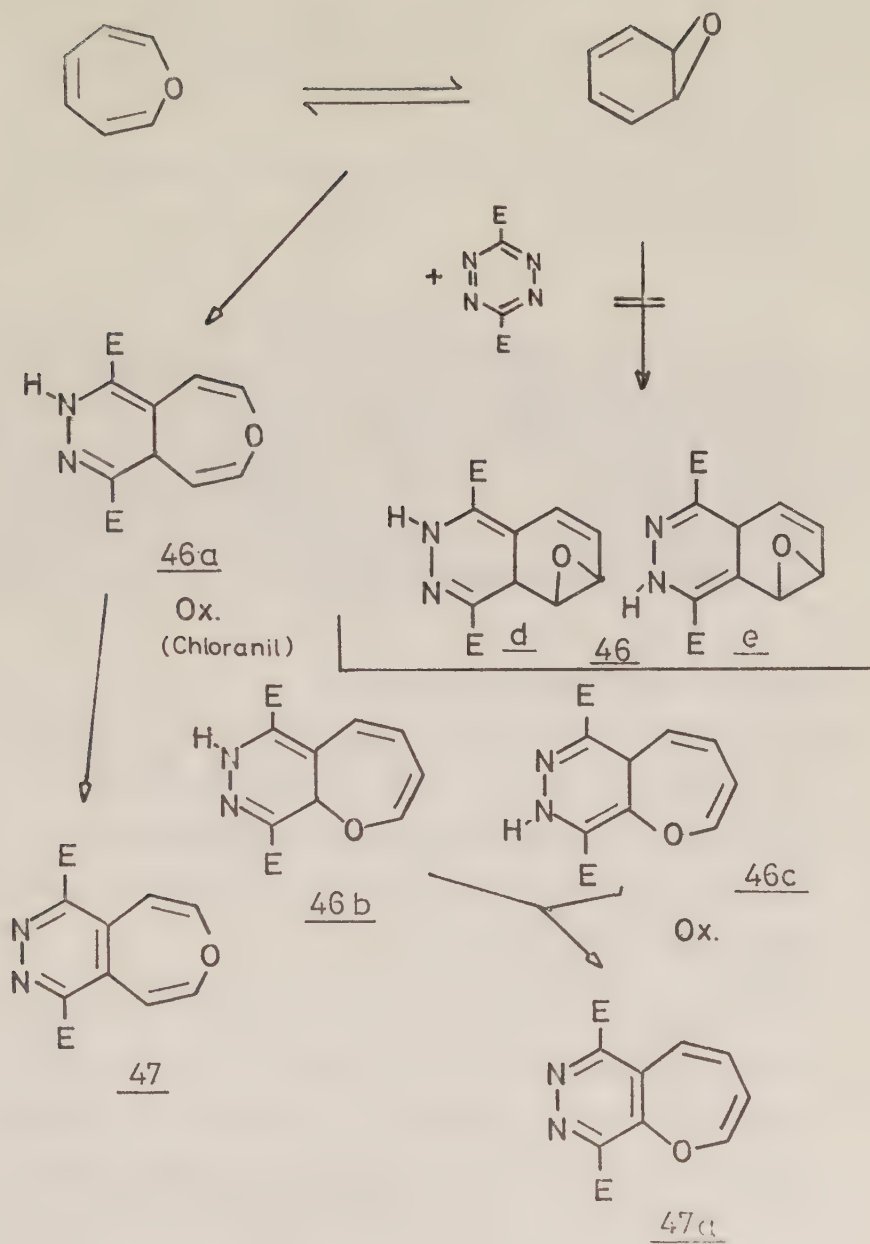
8. Umsetzungen mit Oxepinen

Das System Oxepin $\rightleftharpoons$ Benzoloxid ist charakterisiert durch das schnelle Valenztautomeriegleichgewicht zwischen beiden Spezies. Bei unsubstituiertem Oxepin sind beide Komponenten annähernd gleich am Gleichgewicht beteiligt³⁰⁾. Die Gleichgewichtslage wird durch Substituenten stark beeinflusst. Beim 2,7-Dimethyloxepin³¹⁾ ist die Oxepin-Form so stabil, daß die valenztautomere Benzoloxidform spektroskopisch nicht mehr nachweisbar ist.

In der Chemie des valenztautomeren Oxepin $\rightleftharpoons$ Benzoloxid-Systems beherrscht die Arenoxid Komponente das Reaktionsgeschehen^{32a-c)}. Bei säurekatalysierten Umlagerungen, Deoxygenierungen und Diels-Alder-Reaktionen erhält man ausschließlich vom bicyclischen Valenztautomeren abgeleitete Produkte, so daß als bisher einziger chemischer Indiz für die Gegenwart des Oxepins dessen photochemische Umwandlung in das 2-Oxa-bicyclo[3.2.0]hexa-3,6-dien galt.

Es sollte im folgenden untersucht werden, ob dieser Tatbestand auch für die "inverse" Diels-Alder-Reaktion mit Tetrazin als Dien gilt.

Zunächst wurde unsubstituiertes Oxepin mit Tetrazin zur Reaktion gebracht (Versuch 32). Nach zwölf Stunden Reaktionsdauer bei Raumtemperatur in abs. Methylenchlorid, das vorher mit festem KOH von Säurespuren befreit war, ließen sich zwei Produkte isolieren, Ausbeuteverhältnis etwa 1:1. Eine [4+2]-Cycloadditionsreaktion vorausgesetzt, waren die Konstitutionen 46 a-e denkbar, je nachdem welche Doppelbindung der beiden Valenztautomeren vom Tetrazin bevorzugt attackiert wurde.



Nach fraktioniertem Umkristallisieren aus Methanol konnte ein Reaktionsprodukt durch IR- und ^1H -NMR-Daten als 46 a identifiziert werden.

Das IR-Spektrum zeigt die NH-Valenzschwingungsbande bei 3350 cm^{-1} (siehe Abb. 33).

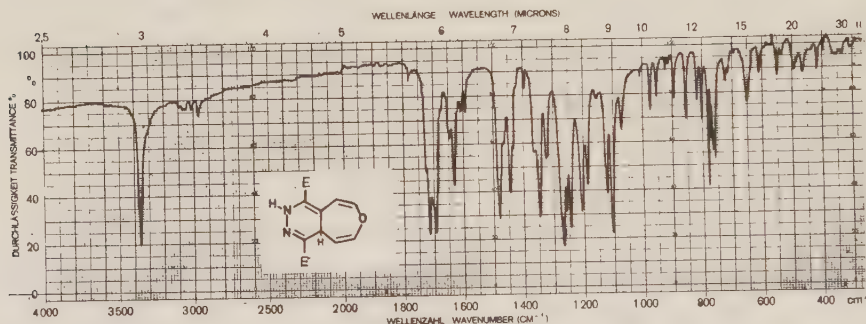


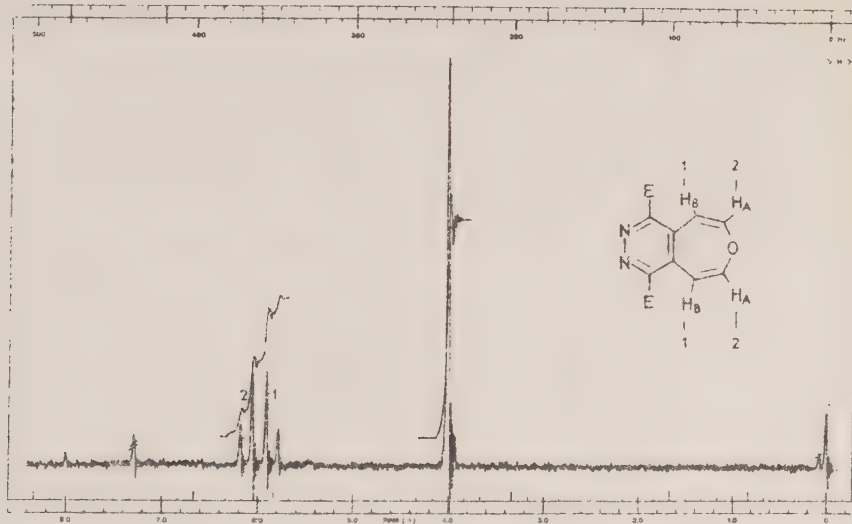
Abb. 33: IR-Spektrum von 46 a in KBr

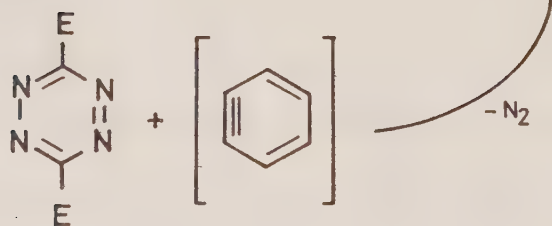
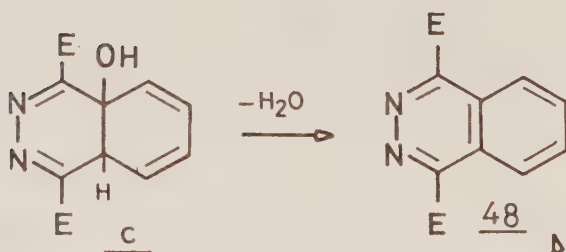
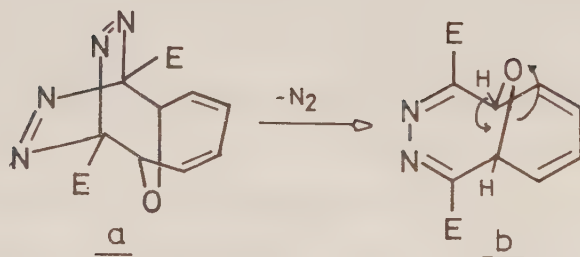
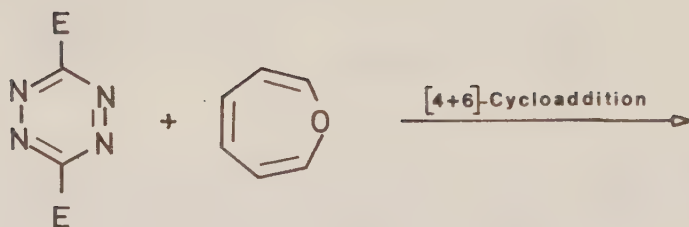
Das ^1H -NMR-Spektrum ist gekennzeichnet durch zwei Dupletts eines AB-Systems, zentriert bei $\delta = 6.57\text{ ppm}$ und 6.3 ppm ($J_{A,B} = 7,5\text{ Hz}$) und drei Multipletts eines AMX-Systems, zentriert bei $\delta = 6.35, 5.1$ und 4.57 ppm ($J_{A,M} = J_{M,X} = 6\text{ Hz}$, $J_{A,X} = 2\text{ Hz}$) (siehe Abb. 34).

Der A-Teil des AMX-Systems wird überlagert vom B-Teil des AB-Systems und ist deshalb schwer zu erkennen. Durch Zusatz von shift-Reagenz ($\text{Eu}(\text{fod})_3\text{-d}_{27}$) werden die beiden Signalgruppen etwas besser voneinander getrennt und die Kopplungskonstanten besser sichtbar. Bestätigung der getroffenen Zuordnungen brachte wiederum das gerechnete Spektrum.



Beweisend für die Struktur von 46 a war schließlich dessen Oxidation zum symmetrischen Oxepino[4,5-d]pyridazin 47 (Versuch 33), für das im ^1H -NMR-Spektrum ein A_2B_2 -System ($J = 7 \text{ Hz}$) registriert wird.





Überraschenderweise hatte also nicht die normalerweise das Reaktionsgeschehen bestimmende Benzoloxid-Komponente mit Tetrazin reagiert, sondern die 4,5-Doppelbindung des Oxepin-Siebenringes war eine $[4+2]$ -Cycloaddition eingegangen. Auf diese Weise konnte damit erstmals auf chemischem Wege die Anwesenheit des Oxepinsystems im Valenztautomeriegleichgewicht nachgewiesen werden.

Auch das zweite Reaktionsprodukt aus der Umsetzung von Tetrazin mit Oxepin $\rightleftharpoons$ Benzoloxid ließ sich anhand der analytischen und spektralen Daten identifizieren als Benzo[d]pyridazin, das auf anderem Wege schon durch Cycloaddition von Dehydrobenzol an Tetrazin von J. SAUER³³⁾ erhalten wurde. Es zeigte den von den Autoren angegebenen Schmelzpunkt und auch die bisher nicht publizierten Daten des ^1H -NMR-Spektrums (siehe Abb. 36) waren mit der angegebenen Struktur im Einklang. Kennzeichnend für das ^1H -NMR-Spektrum ist nämlich ein AA'BB'-System, zentriert bei $\delta = 8.67$ und 8.03 ppm ($J_{A,B} = J_{A',B'} = 10$ Hz, $J_{B,B'} = 13$ Hz).

Die Bildung des Benzo[d]pyridazins 48 wird plausibel, wenn man neben der zuvor beschriebenen $[4+2]$ - eine bisher beim Oxipin nicht beobachtete $[4+6]$ -Cycloaddition annimmt. Das primäre Cycloadditionsprodukt a sollte anschließend über b und c ein Molekül Wasser eliminieren unter Bildung von 48 (Versuch 33 a).

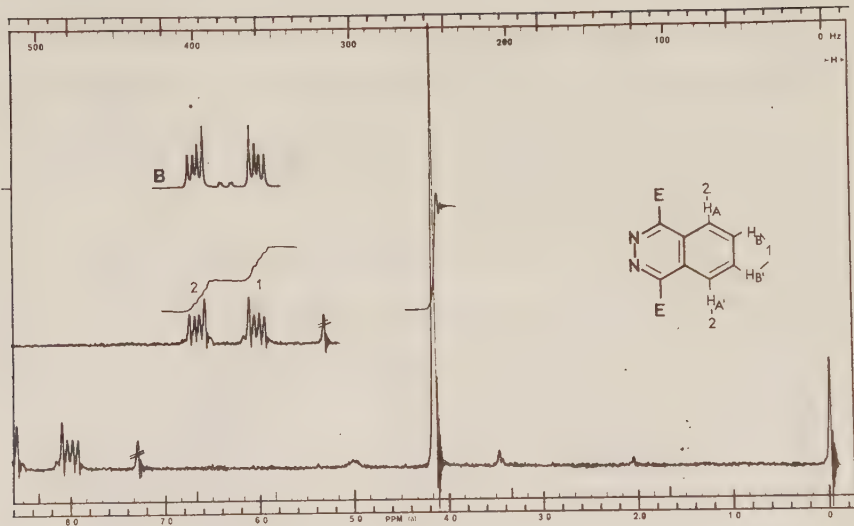
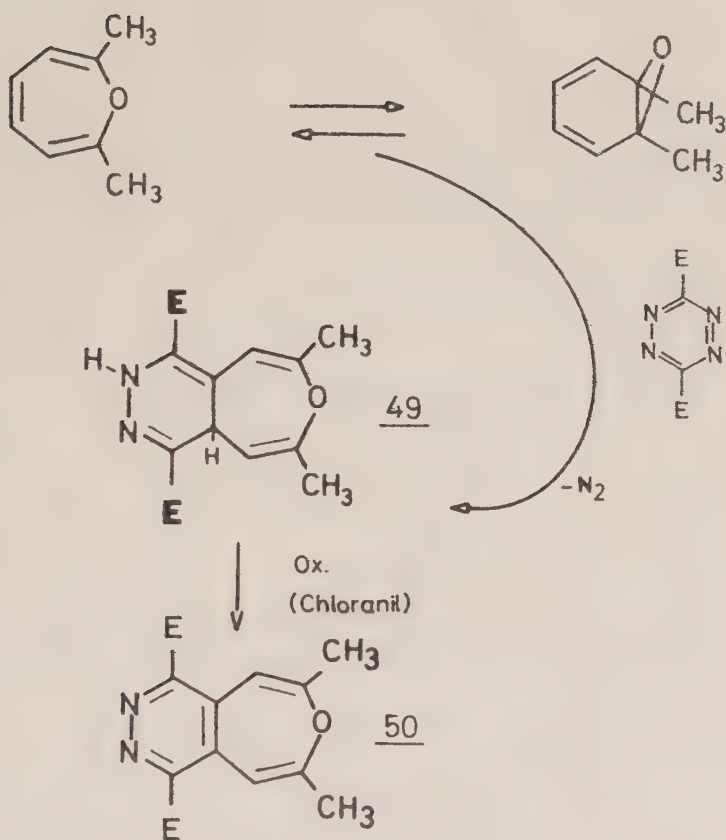


Abb. 36: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 48 in CDCl_3

B: gerechnetes Spektrum

Sweep-Offset: 2 ppm

Die Umsetzung von 2,7-Dimethyloxepin mit Tetrazin verlief analog der beim unsubstituierten Oxepin beobachteten Weise (Versuch 34). Nach Reaktion unter abs. Stickstoff bei Raumtemperatur konnte zunächst das nicht oxidierte 49 isoliert werden.



Alternative Strukturen wie sie für 46 formuliert wurden, konnten durch IR- und ^1H -NMR-Daten ausgeschlossen werden. Das IR-Spektrum weist eine NH-Bande bei 3360 cm^{-1} auf, während im ^1H -NMR-Spektrum ein kompliziertes ABX_3 - und ein AX_3 -System zu erkennen ist.

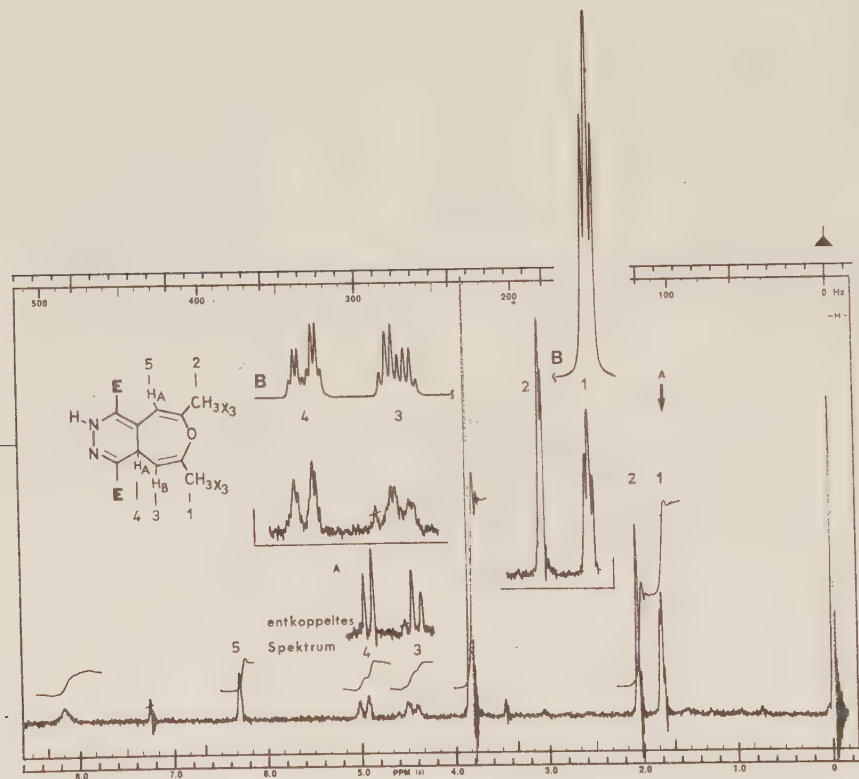


Abb. 37: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 49 in CDCl_3
 Dehnung: 10 Hz/cm
 B: gerechnetes Spektrum

Nach eingehender Analyse und anschließender Spinsimulation mit dem Programm NMR-CAL konnten die einzelnen Signalgruppen zugeordnet und die Kopplungskonstanten festgelegt werden:

<u>Chemische Verschiebung</u>	<u>Kopplungskonstanten</u>
H ¹ : δ = 1.7 ppm	$J_{1,3} = 2$ Hz
H ² : δ = 2.0 ppm	$J_{1,4} = 1,5$ Hz
H ³ : δ = 4.33 ppm	$J_{2,5} = 2$ Hz
H ⁴ : δ = 4.83 ppm	$J_{3,4} = 6$ Hz
H ⁵ : δ = 6.2 ppm	

Der Beweis für die Richtigkeit der angenommenen Struktur 49 wurde wiederum geführt, indem 49 mit Chloranil zum symmetrischen Oxepinderivat 50 oxidiert wurde (Versuch 35).

Das ¹H-NMR-Spektrum ist dementsprechend signalarm und zeigt neben dem Signal für die Estermethylgruppen ein AX₂-System bei δ = 6.17 und 2.03 ppm (J = 1 Hz).

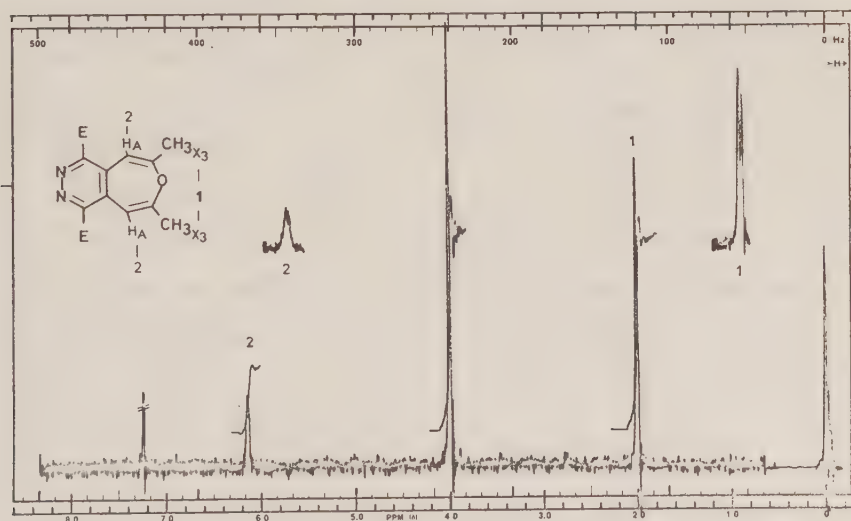


Abb. 38: ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz) von 50 in CDCl₃
Dehnung: 10 Hz/cm

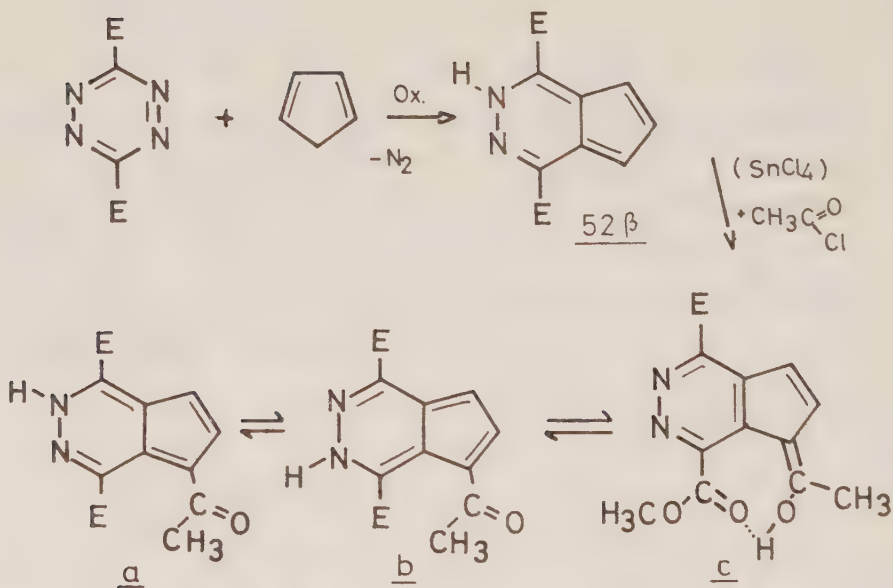
Im Gegensatz zum Reaktionsgeschehen von Tetrazin mit unsubstituiertem Oxepin konnte kein Produkt gefunden werden, das auf eine $[4+6]$ -Cycloaddition schließen ließ. Stattdessen wurde aus der Mutterlauge eine orange-rote Verbindung gewonnen (Versuch 34 a), dessen Analysenwerte und Molekülmasse mit den Daten von 50 übereinstimmten, im Schmelzpunkt und im Habitus der Spektren jedoch signifikante Unterschiede aufwies.

Zudem zeigte sich, daß 50 unter Zusatz von Säure in die orangefarbene Spezies überführbar ist. Es handelte sich also nicht um ein weiteres Cycloadditionsprodukt, sondern möglicherweise um ein Umlagerungsprodukt des Oxepino $[4,5-d]$ pyridazins 50.

Denkbar waren säurekatalysierte Umlagerungen von 50 oder dessen Valenztautomeren 50 a, aus denen das tautomere System 51 bzw. das Phenol 51 a als Reaktionsprodukte hervorgehen sollten. Beide Reaktionswege lassen sich plausibel deuten, wenn man zunächst Protonierung am Sauerstoff des Valenztautomeren Systems 50 $\rightleftharpoons$ 50 a annimmt. Im Zuge der dadurch bewirkten Ringöffnung kommt es bei 50 a zur Bildung eines Carbeniumions, aus dem nach 1,2-Gerüstumlagerung das Phenol 51 a bevorzugt entstehen sollte³⁴⁾. Aus dem Oxepin könnte nach Addition von H_2O ein Diketon gebildet werden³⁵⁾, das eine intramolekulare Aldolkondensation eingeht zum Hetero-azulensystem 51 ($a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c$).

Der Weg über das Diketon scheint a priori naheliegender, weil 50 a aus energetischen Gründen am Gleichgewicht kaum beteiligt sein dürfte. Ungünstig ist einmal die ortho-chinoide Struktur im heterocyclischen Sechsring, zum anderen dürfte die sterische Wechselwirkung der vicinalen Methylgruppen die Ringspannung des Benzoloxidsystem weiter erhöhen, so daß 50 ausschließlich als Reaktand in Frage kommen sollte.

Diese These ließ sich mittels unabhängiger Synthese von 51 ($\text{CH}_3=\text{H}$) durch die Reaktionsfolge 52 β $\rightarrow$ 52 belegen.



Es geht sich an, das von MAUER²⁶⁾ beschriebene Cycloadditionsprodukt des Tetrazins an Cyclopentadien 22 zu acylieren, wobei als Reaktionsprodukt das potentiell tautomere System 22 ($a=b=c$) entsteht. 22 unterscheidet sich von 21 lediglich dadurch, daß sich in 6-Position statt der Methylgruppe ein Wasserstoffatom befindet (Vergleichen 34 b).

Demzufolge findet man für beide Spezies Elektronenspektren, die sich im Wesentlichen ähneln und auf ein analoges Elektronensystem hinweisen (siehe Abb. 43).

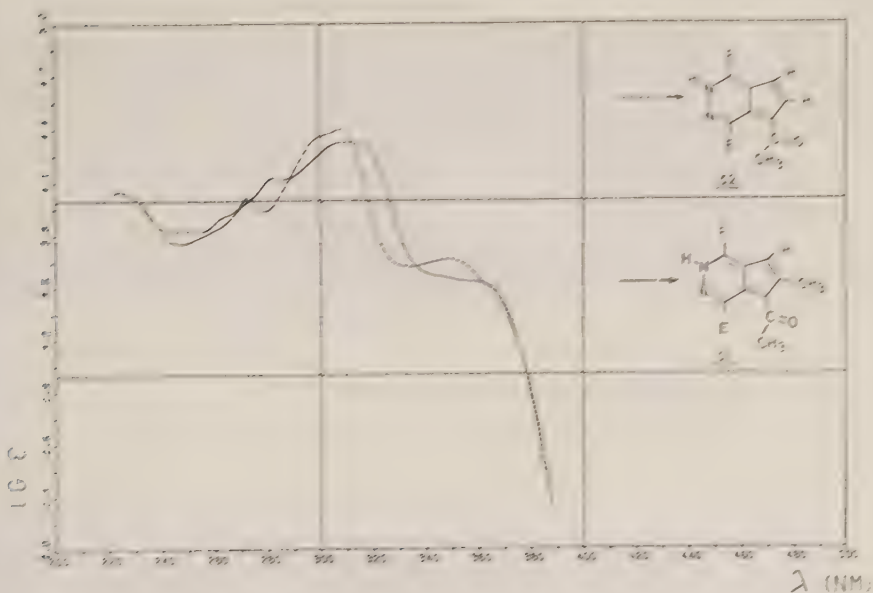


Abb. 43: UV-Spektrum von 21 und 22 in Methylendichlorid

In den IR-Spektren findet man erwartungsgemäß ebenfalls große Analogien, insbesondere in den Bereichen $3200\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ und $1800\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$. Die stark verbreiterte N-H-Valenzschwingung spricht für eine Wasserstoffbindung, wobei allerdings nicht feststeht, ob es sich um eine inter- oder intramolekulare Brücke handelt, da sich wegen schlechter Löslichkeit von 51 und 52 keine IR-Spektren der Substanzen in Lösungsmittel aufnehmen ließen.

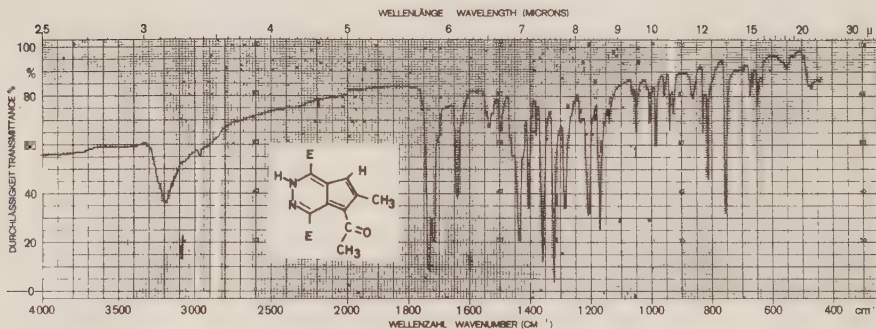


Abb. 44: IR-Spektrum von 51 in KBr

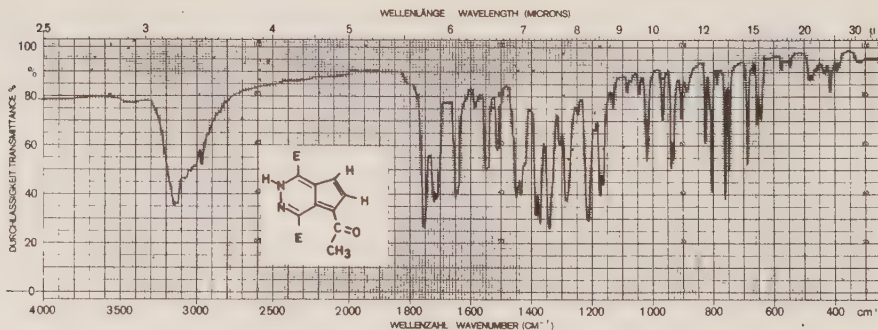


Abb. 45: IR-Spektrum von 52 in KBr

Die ^1H -NMR-Spektren von 51 und 52 zeigen, daß von den möglichen Tautomeren offensichtlich nur eines in deuteriertem Nitromethan dominiert (siehe Abb. 46 und Abb. 47). Die Zuordnung der Signale läßt sich treffen wie in den Abbildungen angegeben. Das Spektrum von 52 unterscheidet sich von dem von 51 durch das Fehlen des Signals für die Methylprotonen; stattdessen findet man jedoch ein AB-System mit zwei Dubletts zentriert bei $\delta = 8.12$ und 7.48 ppm. Daß das Signal für das NH-Proton im Spektrum von 52 bei $\delta = 7.39$ ppm nicht die erforderliche Signalthöhe und den richtigen Integralwert aufweist, liegt an den gewählten Parametern für Pulsweite und Pulsdelay des Kernresonanzexperimentes. NH-Protonen haben eine weitaus längere Relaxationszeit als z.B. aliphatische Wasserstoffatome. Bei zu großer Pulsweite und zu kleinem Delay kann es vorkommen, daß die Kerne noch nicht wieder relaxiert sind, wenn der nächste Anregungspuls erfolgt. Daraus resultiert im Spektrum ein relativ zu kleiner Peak für das betreffende Proton.

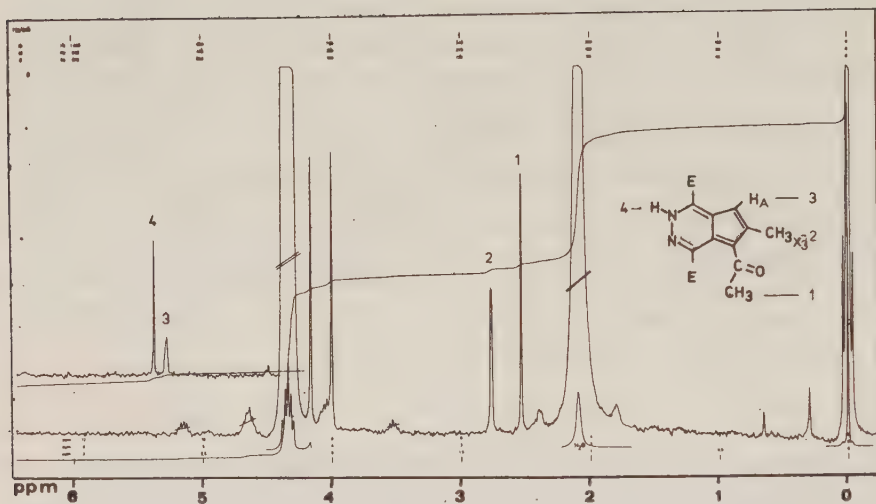


Abb. 46: ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz-PFT, 1000 scans) von **51** in Nitromethan- d_3 , Offset: 2 ppm

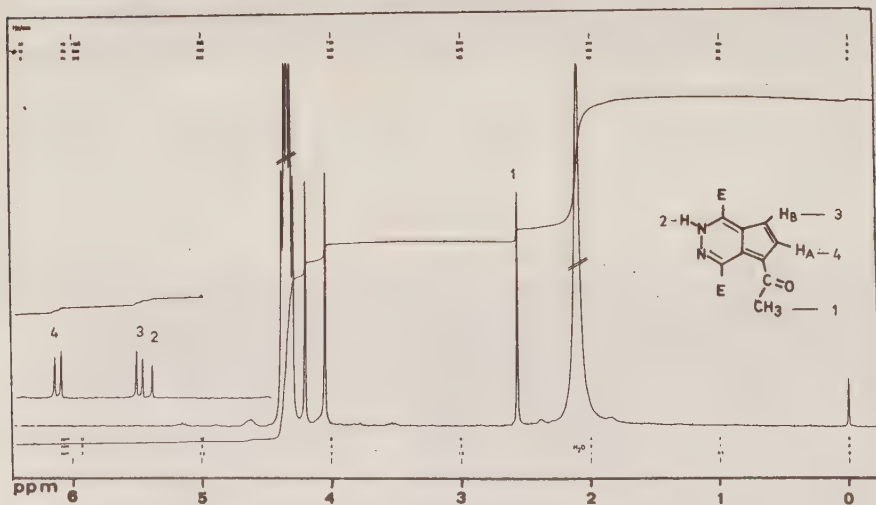


Abb. 47: ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz-PFT, 300 scans) von **52** in Nitromethan- d_3 , Offset: 2 ppm

Welches der möglichen Tautomeren von 51 bzw. 52 in Lösung so eindeutig vorherrscht, läßt sich aus dem ^1H -NMR-Spektren jedoch nicht entscheiden. Zu diesem Problem erhält man jedoch Hinweise aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von 52, das deutlich macht, daß ein NH-Tautomer vorliegt, obwohl sich die Ketogruppe zur Enolisierung im Sinne von 52 c geradezu anbietet. Aus der Lage und der geringen Halbwertsbreite des Signals für den Carbonylkohlenstoff bei $\delta = 192$ ppm läßt sich jedoch herleiten, daß die Carbonylfunktion als solche erhalten geblieben ist. Nicht festzulegen ist, an welchem Stickstoffatom des Pyridazinsystems das Proton lokalisiert ist, so daß zwischen den beiden Tautomeren 52 a und b nicht endgültig entschieden werden kann.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von 52 B weist sieben Signale auf. Die Zuordnung, die durch Aufnahme eines "gated"-entkoppelten Spektrums sichergestellt ist, geht aus Abb. 48 hervor. Das ^{13}C -NMR-Spektrum von 52 zeigt Resonanzsignale mit etwa gleicher chemischer Verschiebung wie 52 B, zusätzlich jedoch wird bei $\delta = 192$ ppm das schon erwähnte Signal für ein Carbonyl-Kohlenstoffatom registriert (siehe Abb. 49).

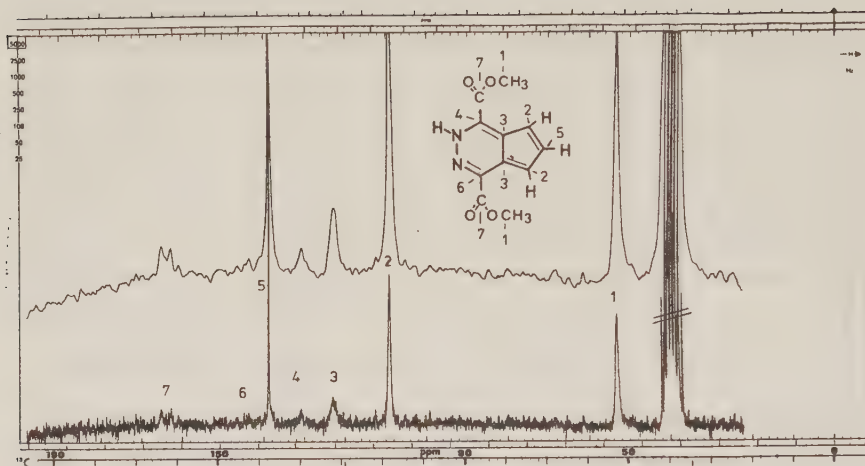


Abb. 48: ^{13}C -NMR-Spektrum (25 MHz) von 52 B in DMSO-d_6

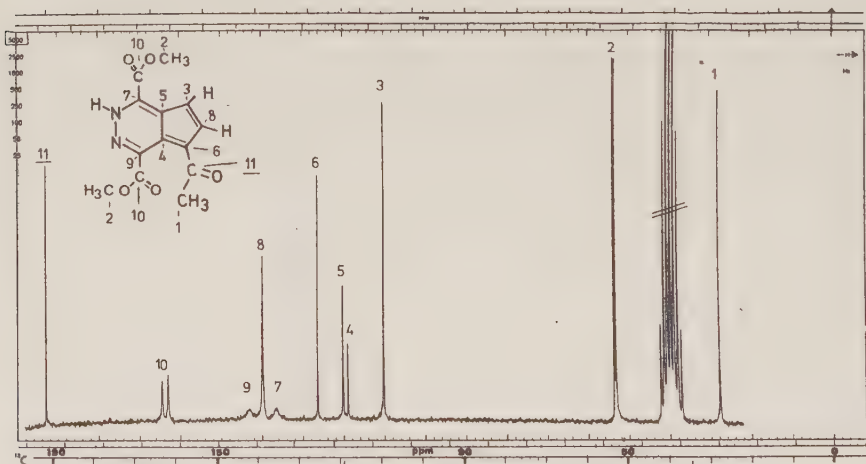


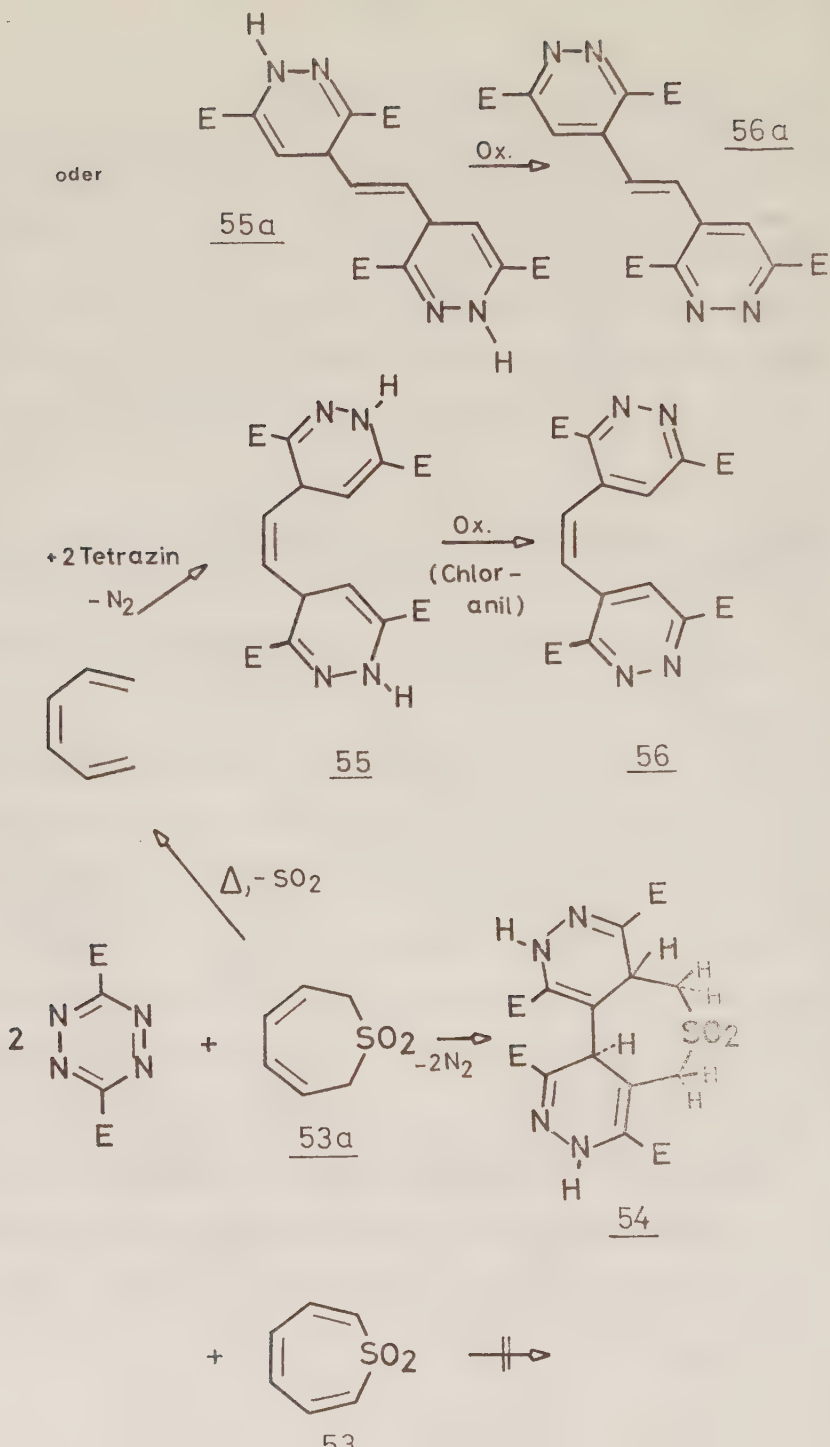
Abb. 49: ^{13}C -NMR-Spektrum (25 MHz) von 52 b in DMSO-d_6

9. Umsetzungen mit Thiepin-1,1-dioxid

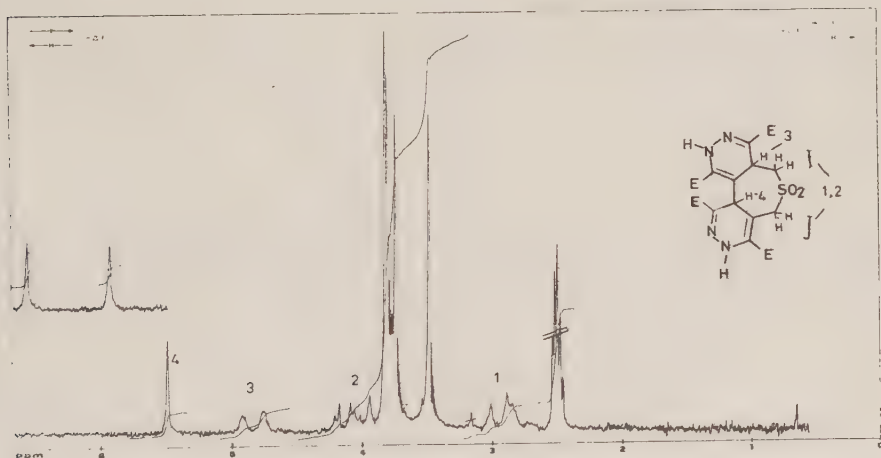
Als weiterer Vertreter der 6 π -Heterosiebenringe sollte versucht werden, Thiepindioxid (53)³⁷⁾ mit Tetrazin in einer [4+2]-Cycloaddition zur Reaktion zu bringen. Nach zwei Wochen Reaktionsdauer in siedendem Methylendichlorid konnten keine Anhaltspunkte dafür gewonnen werden, daß eine Umsetzung stattgefunden hatte. Der Versuch, das Reaktionsgemisch höheren Temperaturen (bis 130°C in Chlorbenzol) auszusetzen, wurde dadurch beendet, daß sich das Thiepindioxid in Schwefeldioxid und Benzol zersetzte³⁸⁾, ohne mit Tetrazin reagiert zu haben. Offenbar ist der Elektronenzug der SO₂-Funktion im Siebenring so groß, daß die π -Elektronendichte an den Doppelbindungen nicht ausreicht für eine "inverse" Diels-Alder-Reaktion.

Bei der Vorstufe des Thiepindioxids, dem 2,7-Dihydrothiepin-1,1-dioxid (53 a) sollte möglicherweise die Elektronendichte der beiden Doppelbindungen größer sein als bei seinem Folgeprodukt und somit ausreichend für die Reaktionsbedingungen der "inversen" Diels-Alder-Reaktion. Es zeigte sich, daß auch bei diesem Molekül der Elektronenzug der β -ständigen SO₂-Gruppe, der zu einer Desaktivierung der zwei konjugierten π -Bindungen führt, so groß ist, daß für die Cycloaddition mit Tetrazin höhere Temperaturen aufgewandt werden mußten.

In Chlorbenzol, das langsam bis auf 100°C erhitzt wurde, trat schließlich Reaktion ein. Nach Verschwinden der roten Tetrazin-Farbe und Abkühlen der Lösung fielen hellgelbe Kristalle aus, die als 54 identifiziert werden konnten (Versuch 36).



Massenspektrometrisch wurde eine Molmasse von 484 ermittelt, so daß zwei Mol Tetrazin mit einem Mol Dihydrothiepyndioxid reagiert hatten. Aus dem IR-Spektrum (NH-Banden bei 3270 und 3365 cm^{-1}) und ^1H -NMR-Spektrum (NH-Signale bei $\delta = 10.62$ und 11.46 ppm) konnte geschlossen werden, daß beide Pyridazin-Ringe in der Dihydro-Form vorliegen. Da H^4 bei $\delta = 5.5$ ppm als Singulett registriert wird und nach Doppelresonanzexperimenten mit keinem anderen Proton koppelt und das Signal von H^3 bei $\delta = 4.9$ ppm ein Multiplett aufweist, müssen beide Pyridazin-Ringe verschieden mit dem Siebenring verknüpft sein. Die Zuordnung der anderen Signale des ^1H -NMR-Spektrums läßt sich aus Abb. 50 ablesen.



Aus der Mutterlauge konnte eine weitere Substanz isoliert werden (Versuch 37), deren massenspektrometrisch ermittelte Molmasse einen Wert von 418 ergab. Offenbar war beim Erhitzen der Reaktionsmischung im Zuge einer cheletropen Reaktion ein Teil des Dihydrothiepyndioxids unter Entweichen von SO_2 in Hexatrien-1,3,5 übergegangen, das dann seinerseits mit zwei Mol Tetrazin zu 55 reagiert hatte. Das IR-Spektrum zeigt eine NH-Bande bei 3360 cm^{-1} und im ^1H -NMR-Spektrum wird ein NH-Signal bei $\delta = 8.23\text{ ppm}$ registriert. Beide Pyridazin-Ringe liegen demnach in der Dihydroform vor. Die beiden NH-Protonen koppeln mit den aromatischen Protonen an den Pyridazin-Ringen in einer Homoallylkopplung mit einer Kopplungskonstante $J = 2\text{ Hz}$. Diese wiederum koppeln mit den Protonen, an der Verknüpfungsstelle von Ring und C_2 -Brücke ($J = 6\text{ Hz}$). Einstrahlen von Zweitfrequenzen in einem Entkopplungsexperiment lassen die einzelnen Kopplungen zusammenbrechen (siehe Abb. 51).

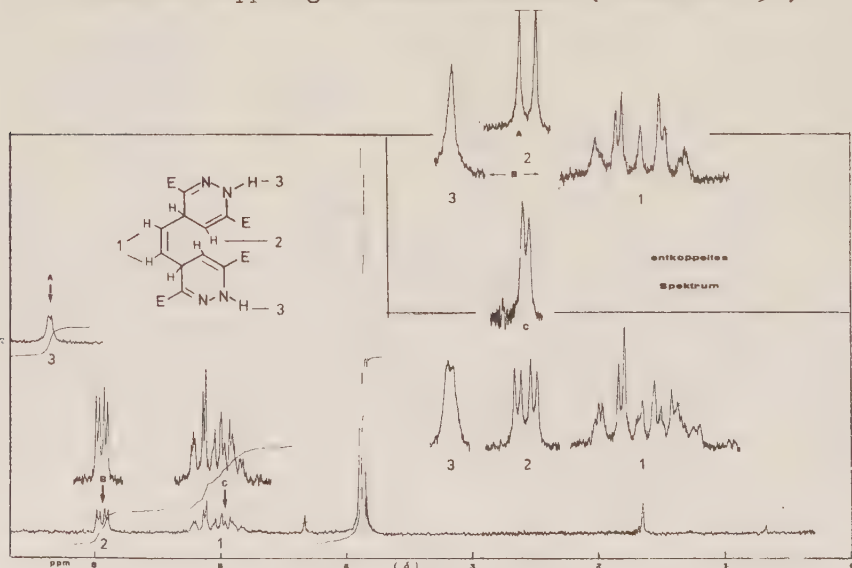


Abb. 51: ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von 55 in CDCl_3
Dehnung: 5 Hz/cm; Sweep-Offset: 2 ppm

Durch Oxidation mit Chloranil konnte 55 in 56 überführt werden (Versuch 37a). Es resultiert ein symmetrisches Molekül, das ein entsprechend signalarmes ^1H -NMR-Spektrum aufweist (siehe Abb. 52).

Ob die Pyridazin-substituenten cis- (55 bzw. 56) oder trans-Position (55 a u. 56 a) einnehmen, kann anhand der vorliegenden spektralen Daten nicht entschieden werden und muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

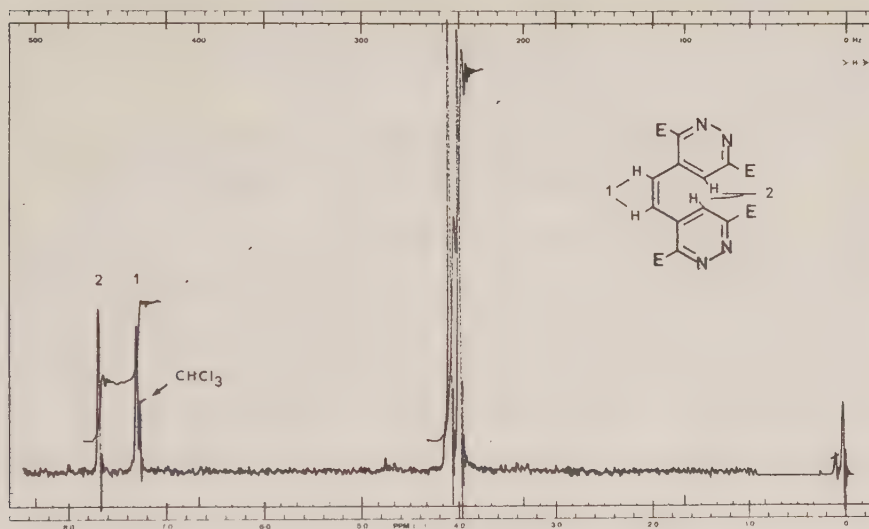


Abb. 52: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 56 in CDCl_3

10. Umsetzungen mit Cycloheptatrienen

Das ungewöhnliche Verhalten des Siebenringsystems Oxepin bei der "inversen" Diels-Alder-Reaktion gegenüber Tetrazin regte dazu an, zu untersuchen, wie sich das rein carbocyclische Analogon, das Cycloheptatrien, bei "inversen" Cycloadditionen verhält. Das monocyclische Cycloheptatrien steht bekanntlich mit seinem Valenztautomeren, dem bicyclischen Norcaradien im Gleichgewicht, das bei Raumtemperatur völlig auf der Seite des Siebenrings liegt und sich durch intramolekulare Cope-Umlagerung schnell einstellt. Die Aktivierungsenergie liegt bei etwa 10 kcal/mol³⁹⁾.

Für chemische Reaktionen ist die thermodynamische Stabilität jedoch nicht allein entscheidend. Vielmehr kann das instabilere Isomere sogar ausschließlich reagieren, weil das thermische Gleichgewicht dieses ständig nachliefert. Voraussetzung dafür ist jedoch, daß die Reaktion mit dem nur in geringer Menge vorliegenden Isomeren kinetisch kontrolliert ist und die Energiebarriere der Isomerisierung relativ klein ist. Dementsprechend überrascht es nicht, daß bei Diels-Alder-Reaktionen nahezu ausschließlich Reaktionsprodukte isoliert wurden, die sich vom bicyclischen Norcaradien ableiten, das wegen der günstigen sterischen Anordnung des Dien-Systems bevorzugt reagiert. Beispiele, in denen das monocyclische Valenztautomere bei Cycloadditionen als En-Komponente zum Zuge kommt sind die Reaktionen mit Hexachlorcyclopentadien⁴⁰⁾ und 2,5-Dimethyl-3,4-diphenylcyclopentadienon⁴¹⁾.

Bei beiden Reaktanden handelt es sich um "inverse" Diene, so daß bei Umsetzungen mit Tetrazin, dem Prototyp eines "inversen"

Diens, ähnliche Reaktionsweise zu erwarten war. Da mit Cycloheptatrien selbst keine definierten Reaktionsprodukte isolierbar waren, wurde 7-Cyanotropyriden⁴²⁾, das bei Raumtemperatur ebenfalls ausschließlich in der monocyclischen Siebenringform vorliegt^{*)}, mit Tetrazin in Methylendichlorid umgesetzt (Versuch 38). Neben Dihydotetrazin konnte eine leuchtend gelbe Substanz isoliert werden mit einer massenspektrometrisch ermittelten Molmasse von 455. Demzufolge hatten Tetrazin und 7-Cyanotropyriden im Verhältnis 2:1 reagiert. Ein Pyridazin-system mußte in der Dihydroform vorliegen, da im ¹H-NMR-Spektrum nur ein NH-Proton bei $\delta = 8.45$ ppm registriert wird, das sich im IR-Spektrum durch eine N-H-Valenzschwingung bei 3350 cm^{-1} zu erkennen gibt (siehe Abb. 53).

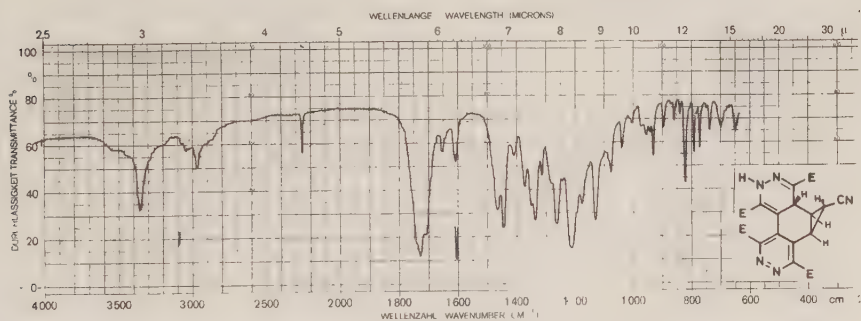
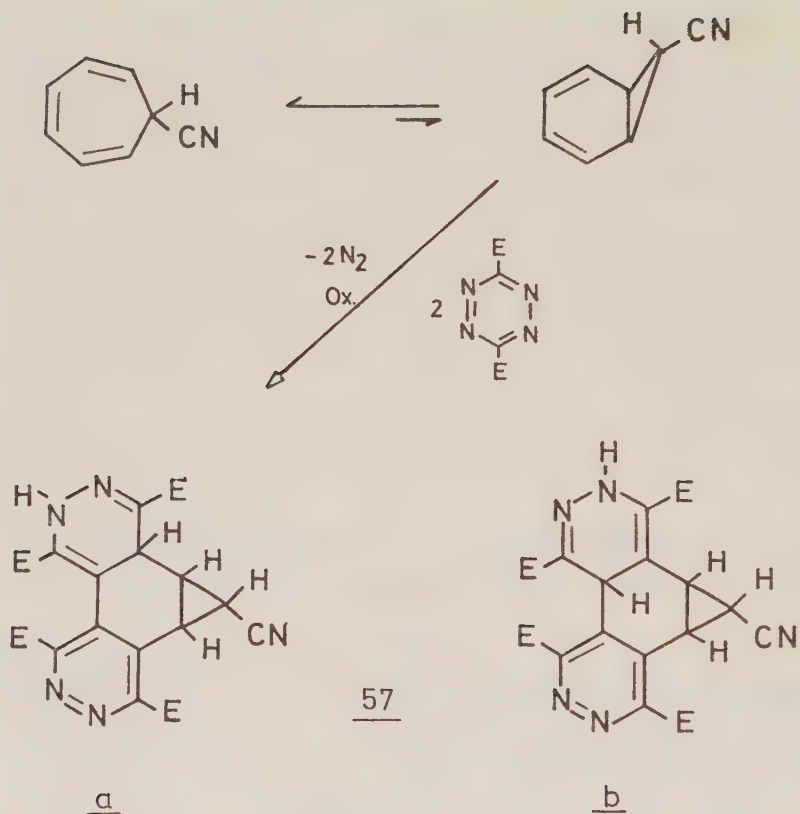


Abb. 53: IR-Spektrum von 57 in KBr

¹H-NMR-Daten ließen zudem die Schlußfolgerung zu, daß nicht wie erwartet das Siebenringsystem, sondern die Norcaradienform als zweifaches "En" Cycloaddition mit Tetrazin eingegangen war.

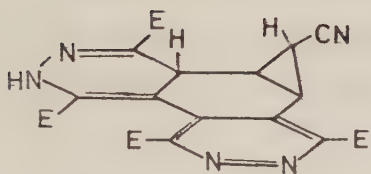
*) Auch durch Tieftemperatur-¹H-NMR-Messungen konnte die bicyclische Norcaradienform nicht nachgewiesen werden; vgl. 43).



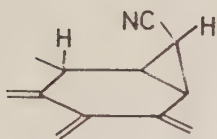
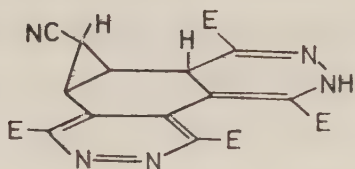
Von den zwei denkbaren Konstitutionen 57 a und b ließ sich die Alternative b anhand des ^1H -NMR-Spektrums ausschließen, das wie Abb. 54 demonstriert, ein Vierspin-System aufweist, wie es nur für a zutreffend ist.

Konstitution 57 a besitzt vier Chiralitätszentren, so daß mit acht Enantiomerenpaaren zu rechnen ist. Da der Ringschluß zum Dreiring aus sterischen Gründen zwangsläufig disrotatorisch erfolgt - nur diese Variante ist zudem nach

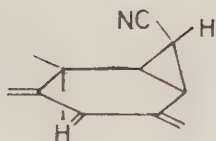
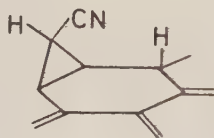
Woodward-Hoffmann symmetrieerlaubt - sind vier Enantiomerenpaare als möglich anzusehen, wie das Formelschema verdeutlicht.



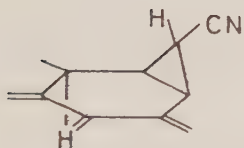
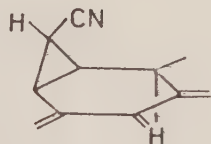
(1)



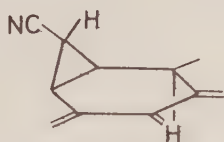
(2)



(3)



(4)



57a

Eine Entscheidung zugunsten des Enantiomerenpaares (1) ließ sich anhand des ^1H -NMR-Spektrums treffen, das wegen zu geringer Löslichkeit der Substanz in CDCl_3 (andere Lösungsmittel erwiesen sich wegen störender Eigensignale als ungeeignet) als 90 MHz-PFT-Spektrum registriert wurde. Es bot darüber hinaus zum einen durch die höhere Beobachtungsfrequenz eine bessere Trennung der einzelnen Signalgruppen, zum anderen gibt es im PFT-Spektrum keine "wiggles", die als Signale mißgedeutet werden können.

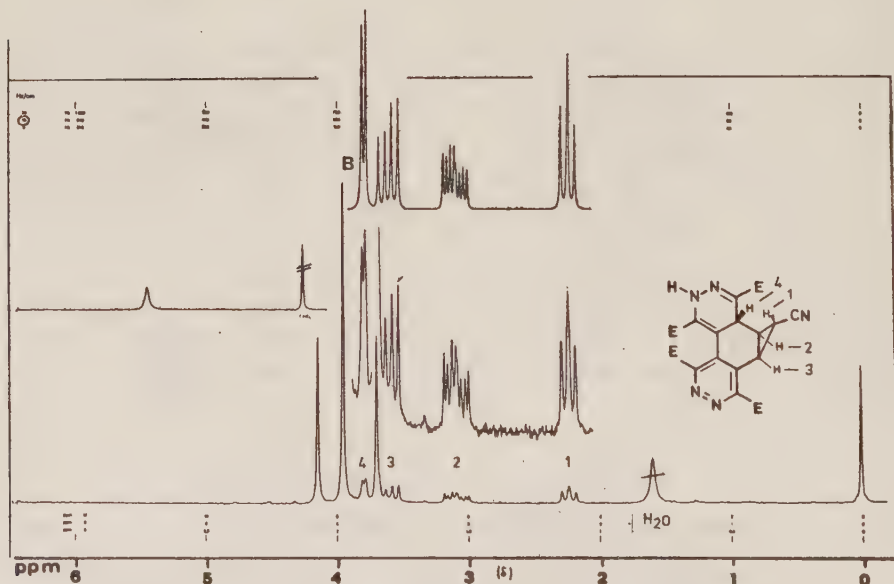


Abb. 54: ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz, PFT 100 scans) von
57 a (1) in CDCl_3
 Sweep-Offset: 3 ppm
 B: gerechnetes Spektrum

Bei dem vorliegenden Spektrum wurde jedoch deutlich, daß bei $\delta = 3.6$ ppm ein Teil eines Multipletts unter dem Resonanzsignal einer Methylester-gruppe versteckt war. Um eine eindeutige Zuordnung der Signalgruppen und der Kopplungskonstanten sicherzustellen, mußte das Spektrum einer Computer-Analyse mit Hilfe des modifizierten Programms LAOCN3 von CASTELLO und BOTHNER-BY unterworfen werden. Nach drei Iterationen auf einem Nicolet-Rechner Typ '1080 (20k -Version) konnten chemische Verschiebung und Kopplungskonstanten des Vierspin-Systems festgelegt werden (siehe Abb. 54 B).

Chemische Versch.

$H^1: \delta = 2.24$ ppm

$H^2: \delta = 3.1$ ppm

$H^3: \delta = 3.6$ ppm

$H^4: \delta = 3.79$ ppm

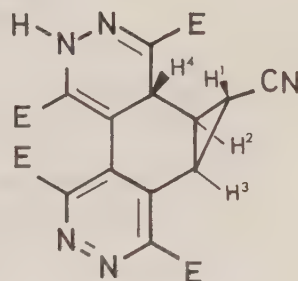
Kopplungskonst.

$J_{1,2} = 5$ Hz

$J_{1,3} = 4.6$ Hz

$J_{2,3} = 8.8$ Hz

$J_{2,4} = 2.6$ Hz



Vergleicht man die so ermittelten Kopplungskonstanten von 57 a (1) mit Literaturdaten⁴⁴⁾ (siehe nachstehende Aufstellung), dann wird klar, daß die Protonen H^2 bzw. H^3 zu H^1 transständig angeordnet sein müssen. Die gefundenen Kopplungen $J_{1,2} = 5$ Hz und $J_{1,3} = 4.6$ Hz sind nur mit der literaturbekannten trans-Kopplung von $J_{1,3} = 5.12$ Hz zu vereinbaren.



$X = CN$

$J_{1,2} = 8.43$ Hz

$J_{1,3} = 5.12$ Hz

$J_{2,4} = 9.18$ Hz

$J_{3,5} = 9.49$ Hz

$J_{2,5} = 7.08$ Hz

Zu klären war weiterhin, ob H^4 zum Dreiring cis- oder transständig angeordnet ist, im Sinne von Konfiguration (1) oder (4).

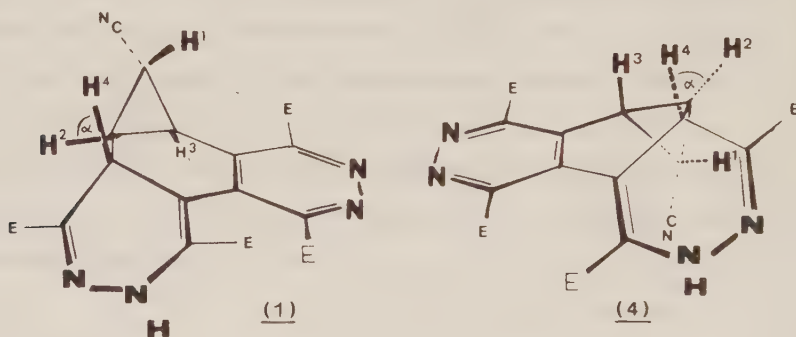


Abb. 55: Dreidingmodell von 57 a

α = Diederwinkel zwischen H^2 und H^4

Die Kopplungskonstante für die relevanten Protonen H^2 und H^4 beträgt $J_{2,4} = 2.6$ Hz. Das läßt den Schluß zu, daß der Diederwinkel zwischen den benachbarten Protonen bei etwa 90° liegen muß. Studien am Dreiring-Modell zeigen, daß tatsächlich ein Diederwinkel von nahe 90° resultiert, wenn H^4 zum Dreiring cis-ständig angeordnet ist. Stehen Dreiring und H^4 auf verschiedenen Seiten des Sechsrings, ergibt sich ein Diederwinkel von etwa 40° (vgl. Abb. 55), für den eine Kopplungskonstante von $J_{2,4} \sim 10$ Hz zu erwarten wäre. Dementsprechend ist 57 a (1) als Konfiguration für das aus Tetrazin mit 7-Cyanonorcaradien erhaltene Racemat zu favorisieren. Ungewöhnlich ist die chemische Verschiebung des der Nitrilfunktion benachbarten Cyclopropanprotons. Möglich ist, daß die Tieffeldverschiebung auf Nachbargruppeneffekten der Estergruppen beruht, die wie die Abb. 56 des Kalottenmodells zeigt, dem H^1 -Proton relativ nahe kommen. Das Kalottenmodell zeigt

ferner, daß eine Oxidation des Dihydro-pyridazinsystems aus sterischen Gründen erschwert sein sollte, weil benachbarte Esterfunktionen einer Einebnung des Systems im Wege stehen.

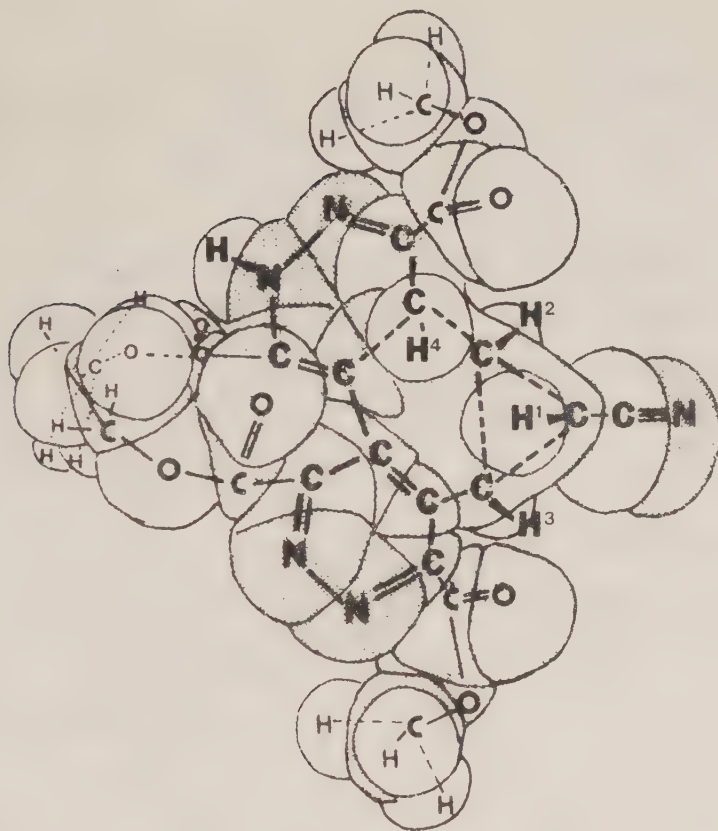
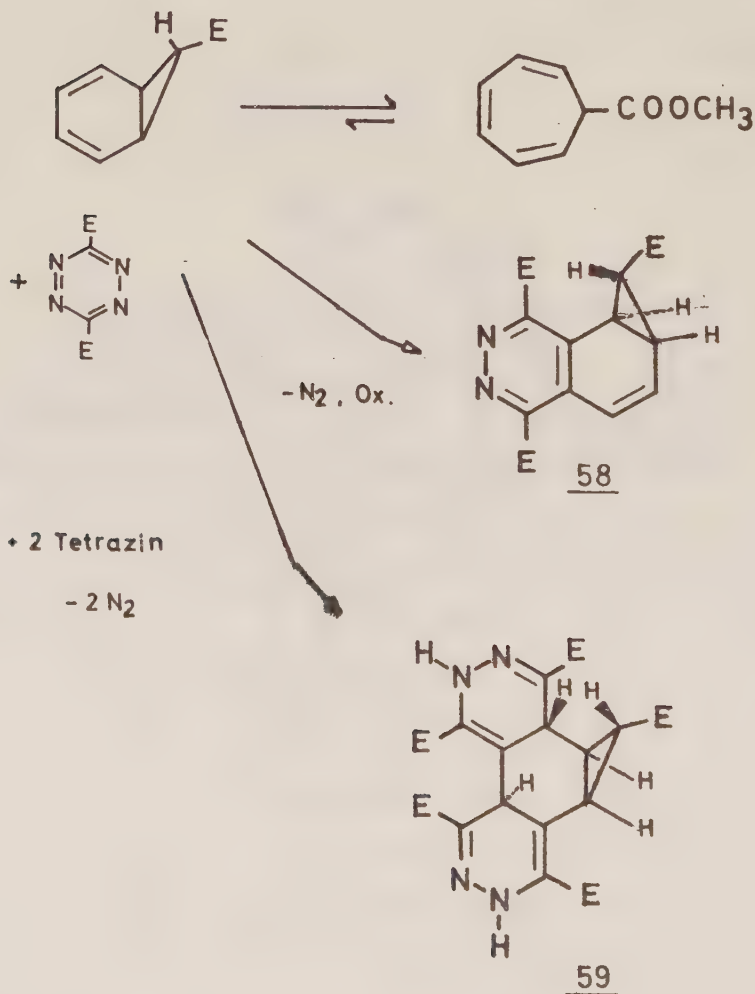


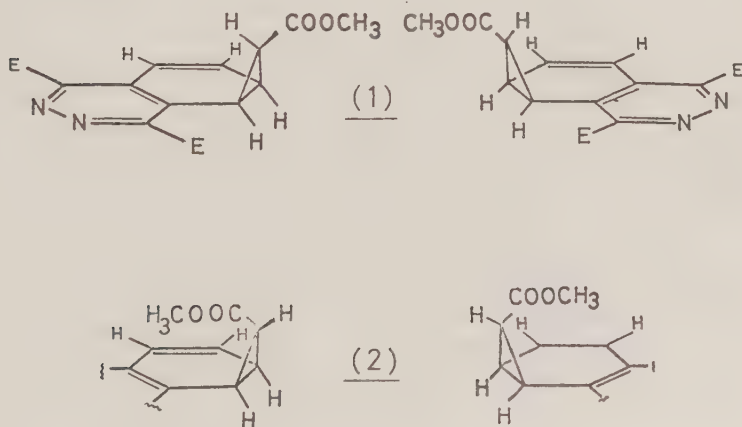
Abb. 56: Klottenmodell von 57 a (1) in perspektivischer Darstellung

Analoges Reaktionsverhalten wie 7-Cyanotropyliden zeigt auch der entsprechende Ester, der Cycloheptatrien-2,4,6-carbonsäure-1-methylester⁴⁵⁾ (Versuche 39 und 39 a).



Unterschiedlich war, daß zwei Reaktionsprodukte resultierten, bei denen die Edukte im Verhältnis 1:1 bzw. 2:1 Cycloadditionen eingegangen waren. Hauptreaktionsprodukt ist das 1:1-Addukt 58, das aus der Reaktionslösung nach einiger Zeit auskristallisiert.

Es weist im IR keine NH-Valenzschwingung auf; demzufolge liegt ein Pyridazinsystem vor, dessen Konstitution und Konfiguration mit Hilfe des ^1H -NMR-Spektrums zu entschlüsseln ist. Es zeigt ein kompliziertes Fünfspin-System mit einem für ein Cyclopropanproton typischen Signal bei $\delta = 0.9$ ppm. Als Dienophil hatte also das bicyclische Norcaradiensystem reagiert, womit die Konstitution des Adduktes 58 festgelegt ist. 58 besitzt drei Chiralitätszentren. Von den drei denkbaren Enantiomerenpaaren sind jedoch nur zwei zu diskutieren, je nach endo- oder exo-Stellung der Estergruppe.



Eine genaue Analyse des ^1H -NMR-Spektrums und anschließende Simulation des Spektrums mit den gefundenen Parametern erlaubte eine eindeutige Zuordnung der Konfiguration mit exo-ständiger Esterfunktion im Sinne des Enantiomerenpaares (1). Die relevanten Kopplungskonstanten der Dreiringprotonen mit $J_{1,2} = 4 \text{ Hz}$ beweisen die Trans-Position von H^2 und H^3 zu H^1 .

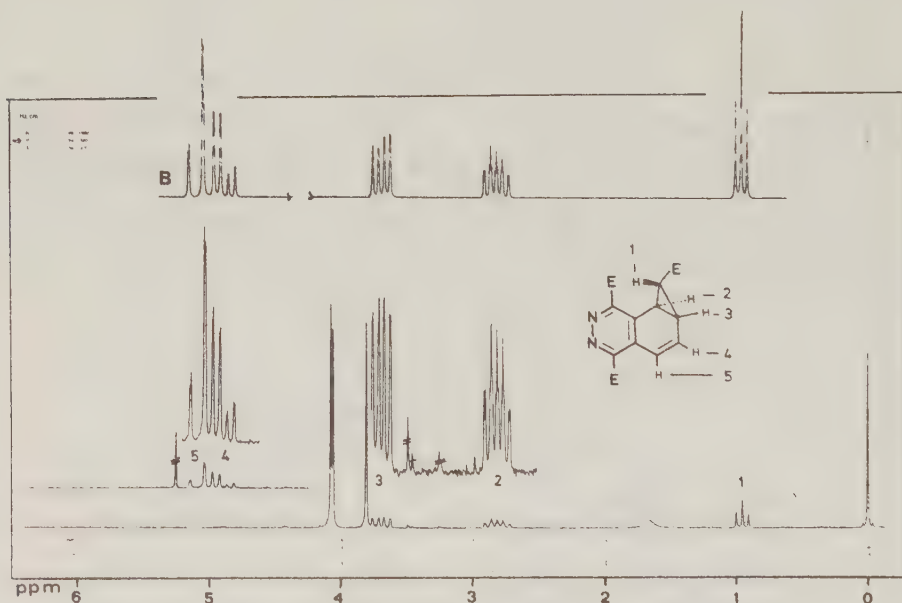


Abb. 57: ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz, PFT 100 scans) von 58 (1) in CDCl_3
Sweep-Offset: 2 ppm
B: gerechnetes Spektrum

Chemische Verschiebung

H^1	: δ = 0.9	ppm
H^2	: δ = 2.83	ppm
H^3	: δ = 3.7	ppm
H^4	: δ = 6.91	ppm
H^5	: δ = 7.1	ppm

Kopplungskonstanten

$J_{1,2}$	= 4	Hz
$J_{1,3}$	= 4	Hz
$J_{2,3}$	= 8	Hz
$J_{2,4}$	= 5	Hz
$J_{2,5}$	= 0.6	Hz
$J_{3,4}$	= 0.6	Hz
$J_{4,5}$	= 10	Hz

Die nach Einengen der Mutterlage isolierte zweite kristalline Substanz zeigt eine massenspektrometrisch ermittelte Molmasse von 490. Zwei NH-Protonen aus 1H -NMR-Daten bei δ = 9.03 und 8.07 ppm sowie NH-Valenzschwingungen im IR-Spektrum bei 3380 und 3320 cm^{-1} ließen den Schluß zu, daß zwei Dihydropyridazinsysteme mit dem bicyclischen Norcaradien kombiniert sind. Konstitution und Konfiguration sind anhand des 90 MHz- 1H -NMR-PFT-Spektrums weitgehend bestimmbar.

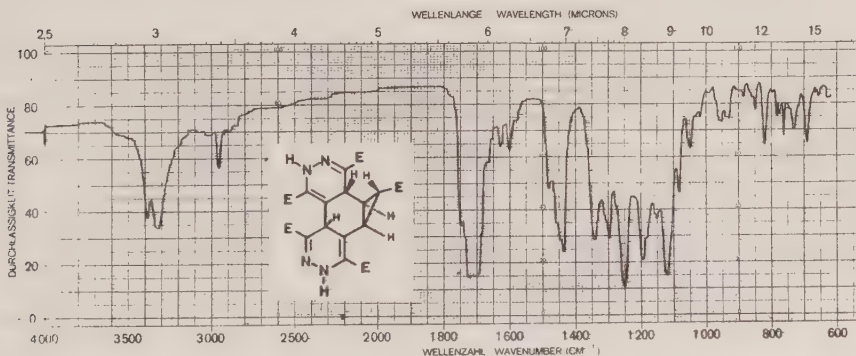


Abb. 58: IR-Spektrum von 59 in KBr

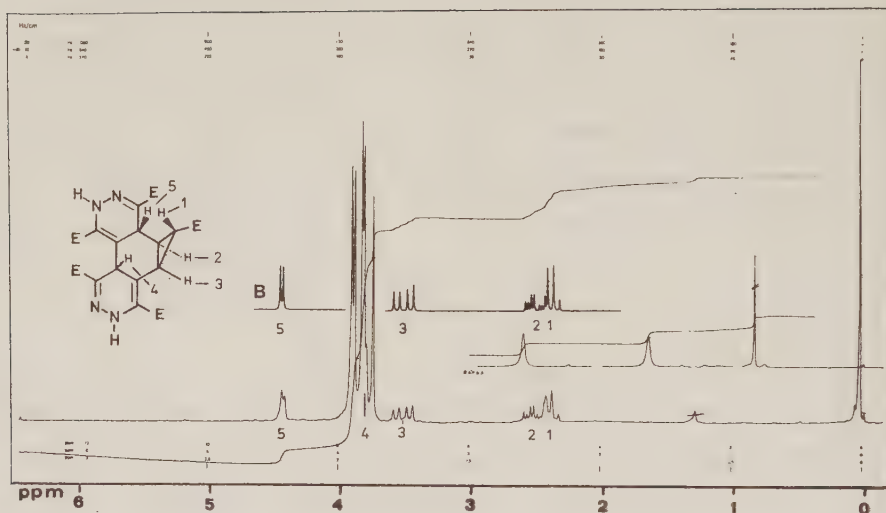


Abb. 59: ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz, PFT 100 scans) von
59 b (2) in CDCl_3
 Sweep-Offset: 7.5 ppm
 B: gerechnetes Spektrum

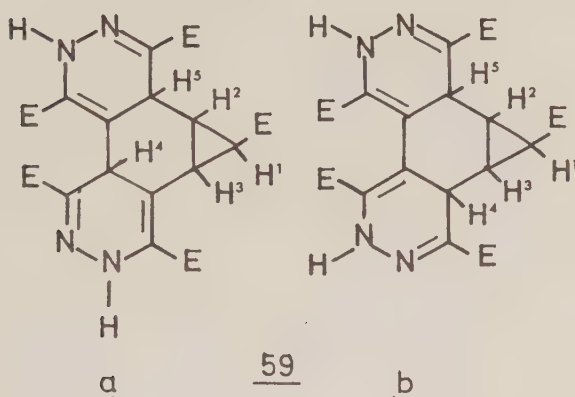
Chemische Verschiebung

H^1	: $\delta = 2.37$ ppm
H^2	: $\delta = 2.49$ ppm
H^3	: $\delta = 3.5$ ppm
H^4	: $\delta = 3.79$ ppm
H^5	: $\delta = 4.42$ ppm

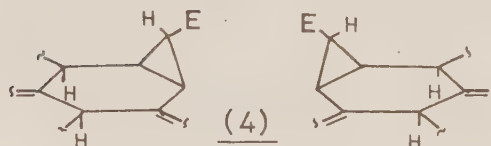
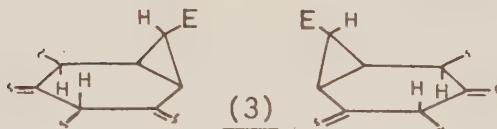
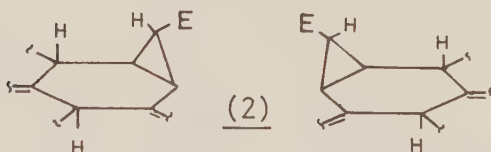
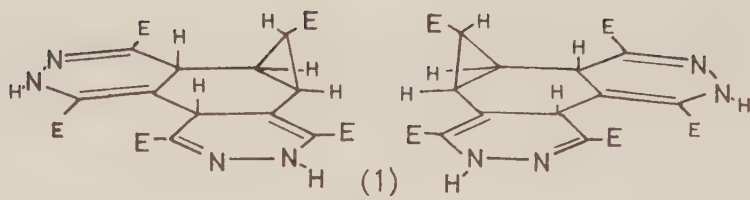
Kopplungskonstanten

$J_{1,2}$	= 4 Hz
$J_{1,3}$	= 4 Hz
$J_{2,3}$	= 9.5 Hz
$J_{2,5}$	= 2 Hz
$J_{3,4}$	= 0.5 Hz

Denkbar sind zwei Konstitutionen 59 a und b. Da H^2 mit H^3 koppelt, muß das Molekül asymmetrisch sein. Das trifft für 59 a zu, für 59 b nur dann, wenn H^4 und H^5 nicht auf der gleichen Seite der Sechsringebene stehen, also transständig sind.



Da aber zwischen H^3 und H^4 eine Kopplungskonstante von $J_{3,4} = 0.5$ Hz registriert wird, kann Konstitution 59 b mit transständigem H^4/H^5 ebenfalls mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. In 59 a müssen auf Grund der Kopplungskonstanten $J_{1,2} = J_{1,3} = 4$ Hz H^2 und H^3 transständig zu H^1 sein, so daß die Esterfunktion exoständig angeordnet ist. Demnach bleiben $2^3 = 8$ Stereoisomere, entsprechend 4 Enantiomerenpaare zu diskutieren, die im nachfolgenden Formelschema vereinfacht dargestellt sind:



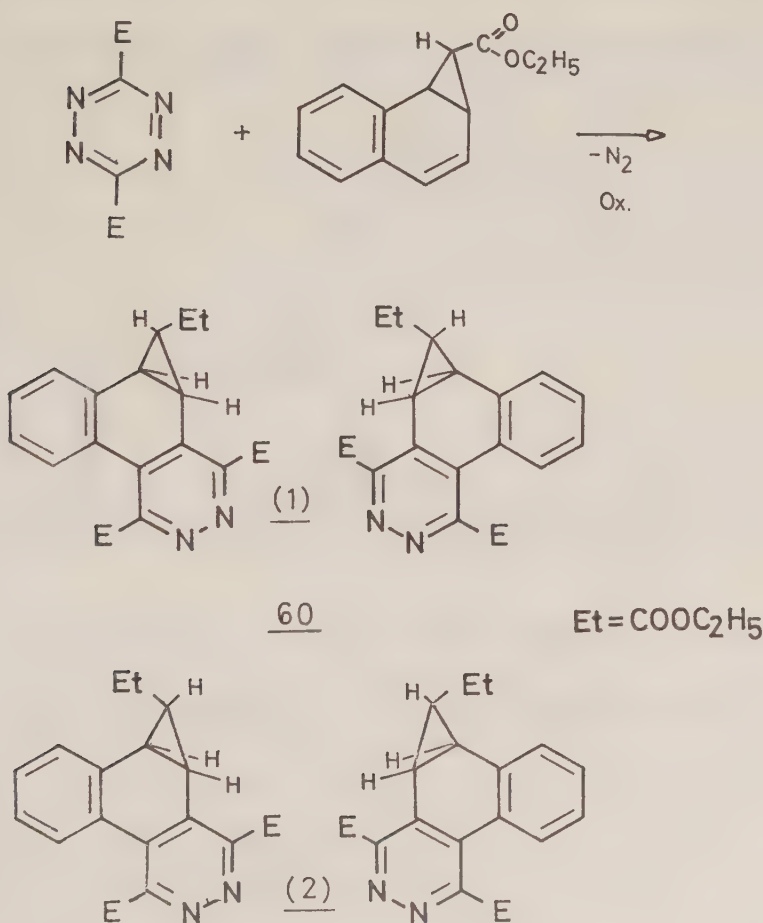
59b

Eine detaillierte Analyse des ^1H -NMR-Spektrums und anschließende Simulation des Spektrums mit dem Programm NMRCAL erlaubte eine eindeutige Zuordnung der Signalgruppen und exakte Ermittlung der Kopplungskonstanten. Aus diesen Daten läßt sich unter Zuhilfenahme von Betrachtungen am Kalottenmodell Struktur (2) wahrscheinlich machen.

Die Kopplungskonstante $J_{2,5} = 2 \text{ Hz}$ ist nur mit einer Transstellung der beiden Wasserstoffatome vereinbar, wie schon am Beispiel 57 eingehend diskutiert wurde. Offen bleibt dann noch die Stellung von H^4 und H^5 zueinander. Hier zeigen Studien am

Kalottenmodell sehr deutlich, das sich ein zweites Tetrazinmolekül dem primär gebildeten 1:1-Adukt nur von der Oberseite her nähern kann, so daß demzufolge eine trans-Stellung der beiden Wasserstoffe H^4 und H^5 als sehr wahrscheinlich anzunehmen ist (vgl. dazu auch die Ausführungen über 38, Seite 48).

Die Reaktion von Benzonorcaradien mit fixiertem bicyclischen Siebenringsystem verläuft ohne Überraschungen (Versuch 40).



Man erhält nach Rearomatisierung des primär gebildeten Dihydropyridazinsystem ein durch Benzol und Pyridazin anelliertes Norcaradiensystem, dessen ^1H -NMR-Spektrum leicht zwischen den beiden alternativen Enantiomerenpaaren (1) und (2) zugunsten (1) mit exo-ständiger Esterfunktion entscheiden läßt. Die aus dem ABX-Aufspaltungsmuster leicht zu ermittelnden Kopplungskonstanten $J_{1,2} = J_{1,3} = 4 \text{ Hz}$ sind nur mit einer trans-Position von H^1 zu H^2 und H^3 vereinbar.

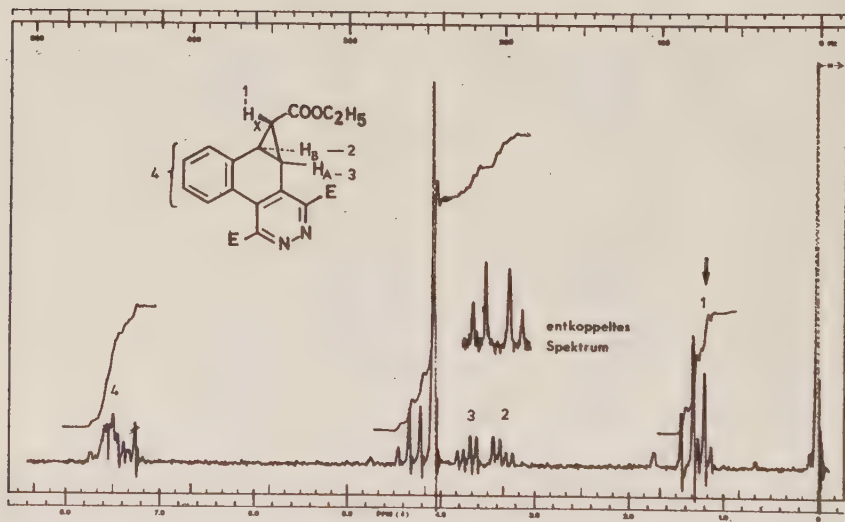


Abb. 60: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 60 (1) in CDCl_3

Chemische Verschiebung

H^1 : $\delta = 1.17 \text{ ppm}$

H^2 : $\delta = 3.5 \text{ ppm}$

H^3 : $\delta = 3.7 \text{ ppm}$

Kopplungskonstanten

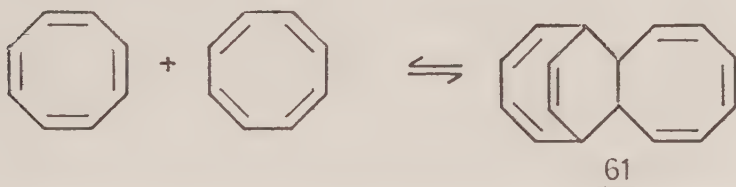
$J_{1,2} = 4 \text{ Hz}$

$J_{1,3} = 4 \text{ Hz}$

$J_{2,3} = 8 \text{ Hz}$

11. Umsetzungen mit Cyclooctatetraen

Im Gegensatz zum valenztautomeren System Oxepin $\rightleftharpoons$ Benzol-oxid reagiert im System Cycloheptatrien $\rightleftharpoons$ Norcaradien das bicyclische Tautomere mit dem "inversen" Dien Tetrazin. Deswegen schien es interessant, ein drittes Valenztautomeren-Gemisch in die Untersuchungen mit einzubeziehen, um zu beantworten, wie sich Cyclooctatetraen $\rightleftharpoons$ Bicyclo[4.2.0]octatrien-2,4,7 als "inverses" Dienophil verhält. In normalen Diels-Alder-Additionen zeigt das monocyclische Cyclooctatetraen keine Reaktivität; vielmehr dominiert hier die bicyclische Gleichgewichtsform, die mit Maleinsäureanhydrid und anderen Dienophilen bisher ausschließlich Derivate des Tricyclo[4.2.2.0^{2.5}]decans liefert⁴⁶⁾. Ein Beispiel ist jedoch bekannt, in dem die monocyclische Gleichgewichtskomponente gleichzeitig als Dien und Dienophil reagiert⁴⁷⁾, wobei das Dimere 61 gebildet wird.



Bei der Reaktion mit Tetrazin ließ sich in guter Ausbeute ein einheitliches, kristallines Produkt isolieren, dessen massenspektrometisch ermittelte Molmasse 274 auf ein 1:1-Cycloadditionsprodukt schließen ließ (Versuch 41). Das IR-Spektrum zeigte NH-Banden, so daß der Pyridazinring als Dihydroform vorliegen mußte. Den entscheidenden Hinweis für das Vorhandensein des anellierten Achtrings lieferte das

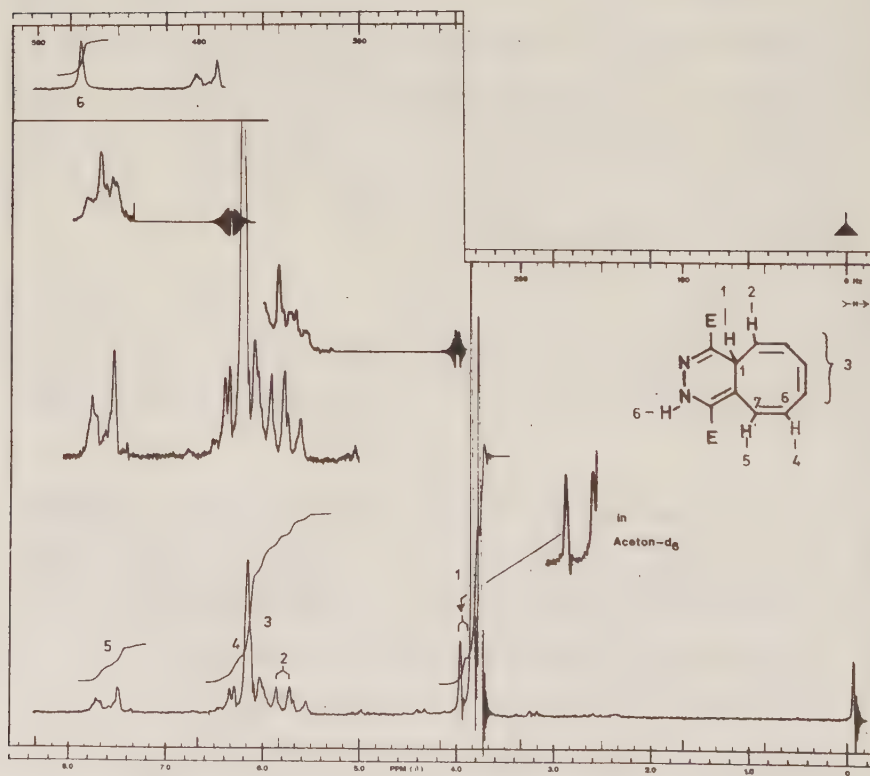
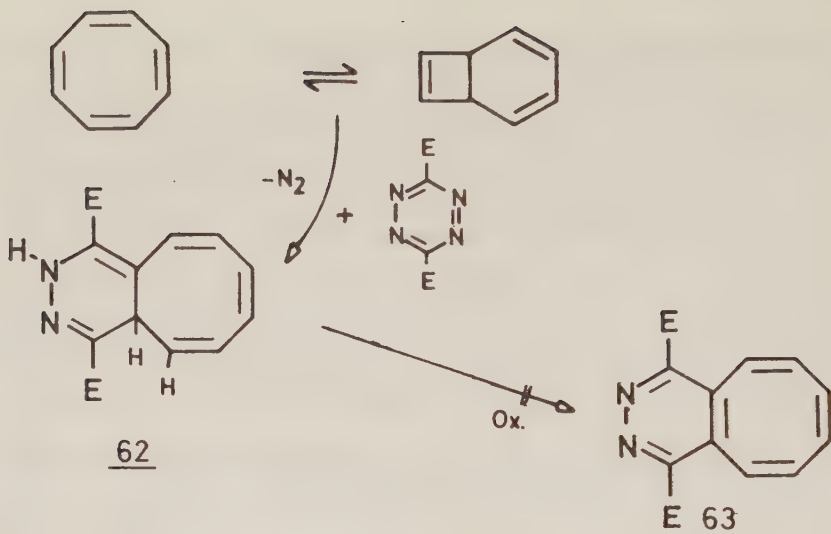


Abb. 61: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 62 in CDCl_3
Sweep-Offset: 1 ppm

^1H -NMR-Spektrum, das mit einem denkbaren Cycloadditionsprodukt des bicyclischen Tautomeren nicht in Einklang zu bringen ist. Neben dem NH-Signal bei $\delta = 8.83$ ppm findet man für die sechs Achtringprotonen zwei Multipletts, zentriert bei $\delta = 7.6$ bzw. 6 ppm. Das Proton des Dihydropyridazinsystems, als einziges an einem $\text{sp}^3\text{-C}$ -Atom lokalisiert, wird als Duplett bei $\delta = 3.97$ ppm registriert. Das olefinische Proton H^7 gelangte offensichtlich in den Anisotropiebereich des Pyridazinsystems und der Esterfunktion, so daß deren Nachbargruppeneffekte mit großer Wahrscheinlichkeit für die Verschiebung des Signals nach niederem Feld verantwortlich zu machen sind. Damit dürfte der Strukturvorschlag 62 weitestgehend gesichert sein, auch wenn die Oxidation mit Chloranil zu dem symmetrischen Pyridazin-anellierten Cyclooctatetraen 63 bisher nicht gelang. Der Befund, daß im Falle des Cyclooctatetraen $\rightleftharpoons$ Bicyclooctatrien die monocyclische Gleichgewichtskomponente bei der "inversen" Diels-Alder-Reaktion der bicyclischen den Rang abläuft, erscheint plausibel, wenn man die Aktivierungsparameter für die "inverse" Diels-Alder-Reaktion mit denen für die Valenztautomerisierung vergleicht.

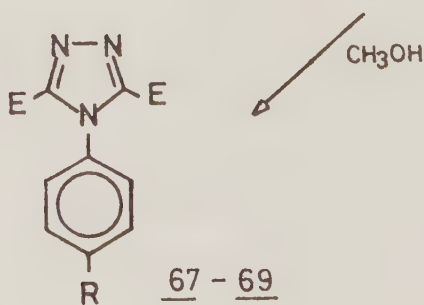
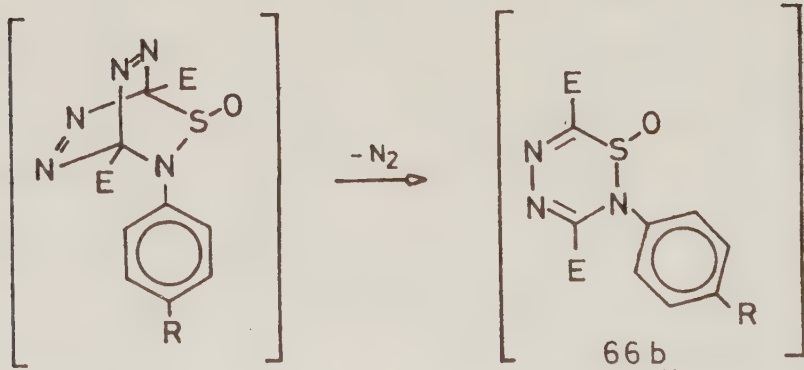
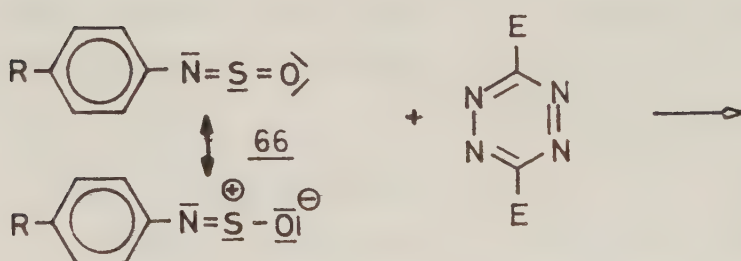
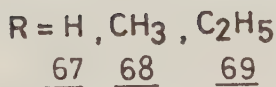
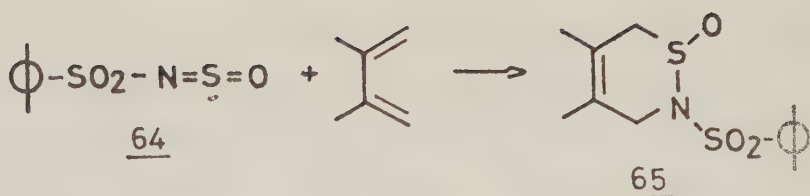
Das valenztautomere Gleichgewicht liegt weitestgehend auf der Seite des Monocyclus; die Konzentration des bicyclischen Tautomeren beträgt bei 100°C jedoch nur 0,01 %. Die Bildung des Bi- aus dem Monocyclus erfordert jedoch eine Aktivierungsenthalpie von $\Delta H^\ddagger = 28.1$ kcal/mol ($\Delta S^\ddagger = 1$ cal/grad.mol). Bedenkt man, daß die Aktivierungsenergien für die Reaktion olefinischer Doppelbindung mit Tetrazin bei etwa 10 kcal/mol liegen, dann wird klar, daß die hohe Konzentration an monocyclischen COT produktbestimmend wird, weil seine Reaktion

mit Tetrazin schneller verlaufen muß als die Umwandlung in den Bicyclus, der durchaus mit seiner gespannten Vierringdoppeldingung schneller reagieren könnte als sein Valenztautomer.

12. Umsetzungen mit N-Sulfinylaniliden

Zum Abschluß der Arbeiten über "inverse" Diels-Alder-Reaktionen sollten auch Heterodienophile in die Experimente mit Tetrazin einbezogen werden, da derartige Untersuchungen bisher noch nicht durchgeführt wurden. N-Sulfinylsulfonamide⁴⁸⁾ 64 sind bekanntlich hochreaktive Dienophile, die mit Dienen umso schneller reagieren, je elektronenreicher das Dien ist. Mit 2,3-Dimethylbutadien tritt bei Raumtemperatur momentane Cycloaddition ein zu 65, Hexachlorcyclopentadien reagiert selbst bei längerem Erhitzen nicht. Wir haben die elektronischen Gegebenheiten umgekehrt. Statt des elektronenarmen Dienophils 64 wurden elektronenreichere N-Sulfinylaniline 66 - formal einem Enolat vergleichbar - als Dienophile eingesetzt zu "inversen" Diels-Alder-Reaktionen mit dem s-cis-fixierten elektronenarmen Azingsystem im Tetrazin. Dabei tritt Cycloaddition ein zum nicht isolierbaren Zwischenprodukt 66 a, das nach Stickstoffeliminierung sehr wahrscheinlich in das Thia-triazin 66 b übergeht. Im Zuge einer Methanolyse tritt Ringverengung ein^{*)} zu den substituierten Triazolen 67-69, daneben müßte eine bisher nicht identifizierte instabile Schwefelverbindung der Oxidationszahl + 2 eliminiert werden (Versuche 42 - 44).

^{*)} Die Ringkontraktion ist vergleichbar mit der von Roček entdeckten, alkalisch katalysierten Pyrrolsynthese aus N-Aryl-3,6-dihydro-1,2-thiazin-1-oxiden. Vgl. J. Roček, Chem. Listy 47, 1781 (1953); Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 19, 275 (1954)



Die ^1H -NMR-Spektren zeigen neben den Signalen der Methoxycarbonyl-Gruppen bei $\delta = 4$ ppm Resonanzlinien für aromatische Protonen des Benzolrings und - bei p-Substitution - ein Signal bei $\delta = 2.43$ ppm für die Methylgruppe in 68 und die Signalgruppen für die Äthylgruppe in 69 (siehe Abb. 62).

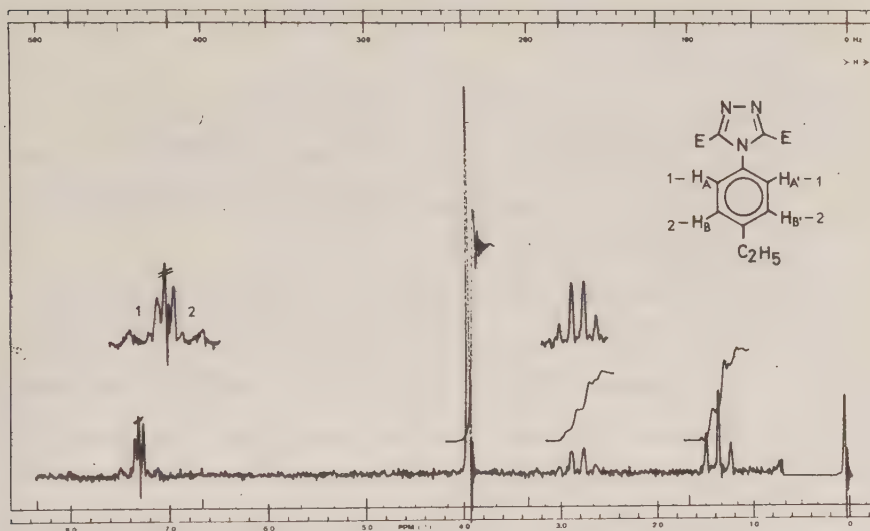


Abb. 62: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 69 in CDCl_3

Von den in der normalen Diels-Alder-Reaktion reaktiveren N-Sulfinylsulfonamiden (64) ließen sich bisher keine Cycloadditionsprodukte erhalten.

In weiteren Umsetzungen müßte geklärt werden, ob auch Doppelbindungen mit anderen Heteroatomen Cycloaddition mit Tetrazin eingehen.

Zusammenfassung

- 1.) Bei der Umsetzung von exocyclischen Methylenverbindungen mit Tetrazin wurden bisher unbekannte Spiro[dihydropyridazin]-Verbindungen erhalten.
- 2.) Elektronenreiche heteroatomhaltige Fünfring-Aromaten und deren Benzo-Derivate führten bei der "inversen" Diels-Alder-Reaktion mit Tetrazin zu potentiellen Purinantimetaboliten.
- 3.) Umsetzungen mit Azepinen ergaben pharmakologisch interessante Azepino[d]pyridazine. Je nach elektronischen Gegebenheiten des Siebenringes traten einfache oder doppelte Cycloadditionen ein.
- 4.) Bei der Reaktion des Systems Oxepin $\rightleftharpoons$ Arenoxid mit Tetrazin wurden überraschenderweise Oxepino[4,5-d]pyridazine gefunden. Damit ließ sich die Existenz des Oxepins im Gleichgewicht erstmals auf chemischem Wege nachweisen. Daneben wurde ein Benzo[d]pyridazin isoliert, das als Folgeprodukt einer [4+6]-Cycloaddition interpretiert wird. Durch Säurekatalyse entstand aus 2,7-Dimethyloxepino-[4,5-d]pyridazin ein Heteroazulensystem, dessen Konstitution durch unabhängige Synthese und Vergleich der spektroskopischen Daten geklärt wurde.
- 5.) Auf Grund der stark elektronenziehenden Wirkung der SO_2 -Gruppe reagierte Thiepin-1,1-dioxid selbst nicht mit Tetrazin wohl aber das 2,7-Dihydrothiepin-1,1-dioxid, das mit zwei Mol Tetrazin Cycloaddition einging.

- 6.) Das valenztautomere System Cycloheptatrien $\rightleftharpoons$ Norcaradien lieferte ausnahmslos Cycloadditionsprodukte der Norcaradienform. Durch ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten Konstitution und Konfiguration der isolierten Spezies geklärt werden.
- 7.) Die Valenztautomerisierung des Systems Cyclooctatetraen $\rightleftharpoons$ Bicyclo[4.2.0.]octatrien-2,4,7 erfordert offensichtlich eine höhere Energiebarriere als die "inverse" Diels-Alder-Reaktion; infolgedessen erhielt man ein Cycloadditionsprodukt des bei Raumtemperatur dominierenden COT.
- 8.) Als Beispiel für eine Cycloaddition von Tetrazin an heteroatomhaltige Doppelbindungen wurden N-Sulfinylanilide mit Tetrazin umgesetzt und ein neuer Syntheseweg zu substituierten 1,2,4-Triazolen entdeckt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Gerät ermittelt und sind unkorrigiert angegeben.

Die IR-Spektren wurden mit den Infrarotspektrophotometern LEITZ-UNICAM SP 200 G und PERKIN-ELMER 521 und 281 registriert.

Die 60 MHz-¹H-NMR-Spektren wurden mit einem VARIAN T 60-A-Spektrometer, die 90 MHz-Spektren mit einem BRUKER HX 90-Spektrometer, die 90 MHz-PFT-Spektren mit einem BRUKER WH 90-Spektrometer mit B-NC 12-Rechner (20 k-Version) aufgenommen. Für die Spinsimulation wurde z.T. der im WH 90 eingebaute Rechner verwandt.

Herrn Dr. Hofer vom Organisch-chemischen Institut der TU Hannover bin ich für die Aufnahme der 90 MHz-Spektren und die Bereitstellung des Rechners für die Spektrenberechnungen sehr zu Dank verpflichtet.

Der Firma NICOLET, Offenbach danke ich für die zeitweise Überlassung eines TT-7 PFT-Systems für das T 60-A, womit auch ein Teil der 60 MHz-Spektren aufgenommen und einige Spinsimulationen durchgeführt wurden.

Die ¹³C-NMR-Spektren wurden am Pharmazeutischen Institut der Universität Marburg von Herrn Dr. Matusch mit einem VARIAN XL 100-15 Spektrometer mit NICOLET TT-100-Rechnersystem (20 k-Version) vermessen.

Bei den NMR-Spektren ist die Verschiebung der Signale zu tieferem Feld gegenüber Tetramethylsilan als internem Standard in ppm angegeben (δ -Skala); (s = Singulett, br.s = verbreitertes Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quadruplett, mc = zentriertes Multiplett).

Die Massenspektren wurden z.T. mit einem VARIAN-MAT CH 5-Gerät des Organisch-chemischen Institutes der TU Hannover, zum größten Teil mit dem FINNIGAN GCMS-System 1015 D mit MS-Datensystem 6000 des Staatlichen Veterinäruntersuchungsamtes in Hannover von Herrn Dr. Johannes aufgenommen.

Die hochaufgelösten Massenspektren zur Bestimmung der Molmasse wurden von Herrn Dr. Kownatzky an der Medizinischen Hochschule Hannover mit einem MS 3074 - Gerät der Firma AEI registriert.

Die gaschromatographischen Analysen wurden von Herrn Dr. Luckow an unserem Institut mit einem SIEMENS-Gaschromatographen Typ L 402 durchgeführt.

Den aufgeführten Herren und Institutionen möchte ich für die bereitwillige Hilfestellung herzlich danken.

Die UV-Spektren wurden mit einem ZEISS PMQ 3-Photometer gemessen. Die UV-Kurven von Abb. 43 wurden aus je 85 Einzelmessungen mit Hilfe eines eigenen FORTRAN-IV-Programms auf der IBM 1130-Rechenanlage der Tierärztlichen Hochschule Hannover umgerechnet und mit einem angeschlossenen CALCOMP-Plotter Typ 565 gezeichnet.

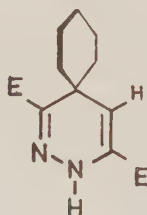
Die Elementaranalysen für die C, H-Werte wurden bei den mikroanalytischen Laboratorien Bernhardt, Elbach und Pascher, Bonn durchgeführt. Für die N-Analysen benutzten wir das EA 415-0 Verbrennungsteil und den Azotomaten der Firma HERAEUS, Hanau. Für die präparative Schichtchromatographie wurde Kieselgel PF₂₅₄ der Firma MERCK verwandt.

Fräulein Sybille Schulz danke ich sehr für geschickte experimentelle Arbeit.

Allgemeine Vorschrift (a.V.):

Zu Tetrazin, suspendiert in absolutem Methylendichlorid (wenn nicht anderes erwähnt), das mittels Säulenchromatographie an basischem Al_2O_3 (Woelm, Akt. 1) von Säure-, Äthanol- und Wasserspuren befreit worden ist⁵²⁾, oder in Chlorbenzol, das nach der Destillation über Natrium-Blei-Legierung aufbewahrt wurde, gibt man den Reaktanden. Je nach Heftigkeit der Reaktion, die in orientierenden Reagenzglasversuchen getestet wurde, gibt man ihn auf einmal oder tropfenweise, verdünnt mit abs. CH_2Cl_2 , hinzu. Man rührt bei Raumtemperatur oder kocht unter Rückfluß, bis die karminrote Farbe des Tetrazins nicht mehr sichtbar und die Stickstoffentwicklung beendet ist. Falls das Produkt nicht aus der Reaktionslösung ausfällt, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der meist viskose Rückstand wird mit wenig Methanol verrieben und zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Die oft nach längerem Stehenlassen gebildeten Kristalle werden abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Versuch 1: Spiro[cyclohexan-1,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (11)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

Methylencyclohexan (0.96 g, 10 mmol)

Reaktions- Analog a.V., Rühren bei Raumtemp. über Nacht.
bedingungen: Nach Entfernen des L.M. kristallisiert das Produkt in der Kälte aus.

Ausbeute: 2.1 g (79 %)

Schmp.: 96°C (Isopropanol)

$C_{13}H_{18}N_2O_4$ (266.3) Ber.: C 58.63 H 6.81 N 10.52

Gef.: C 58.44 H 6.86 N 10.39

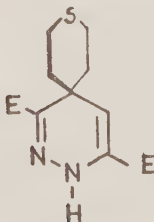
MS (70 eV): $M^+ = 266$ m/e

IR (KBr): 3335 (ν_{NH}) cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.7$ (mc, 5CH₂), 3.82 (s, OCH₃), 3.86 (s, OCH₃), 6.1 (d, CH, J=2 Hz), 8.2 ppm (br.s, NH)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 265 nm (3.78)
326 nm (3.18)

Versuch 2: Spiro[1-thiacyclohexan-4,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (12)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

Methylenthiaacyclohexan (1.14 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Analog a.V., Zutropfen von Methylenthiaacyclohexan, in 10 ml Petroläther verdünnt; Rühren bei Raumtemp. über Nacht. Nach Entfernen des L.M. mit wenig Petroläther anreiben.

Ausbeute: 2.7 g (95 %) Schmp.: 152°C (Isopropanol)

$C_{12}H_{16}N_2O_4S$ (284.33) Ber.: C 50.69 H 5.67 N 9.85

Gef.: C 50.89 H 5.50 N 9.62

MS (70 eV): $M^+ = 284$ m/e

IR (KBr): 3330 (ν_{NH}) cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): = 2.5 (mc, 4 CH_2), 3.82 (s, O CH_3), 3.88

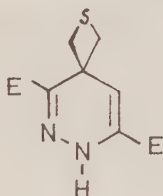
(s, O CH_3), 5.9 (d, CH, J = 2 Hz), 8.2 ppm

(br.s, NH)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 262 nm (3.78)

323 nm (3.23)

Versuch 3: Spino[thietan-3,4'-1'-H-dihydropyridazin-dicarbon säure-dimethylester] (13)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

Methylenthietan (0.86 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Analog a.V., Rühren bei Raumtemp. über Nacht. Nach Entfernen des L.M. Ausfallen des Produktes.

Ausbeute: 1.99g (78 %) Schmp.: 147°C (Isopropanol)

$C_{10}H_{12}N_2O_4S$ (256.28) Ber.: C 46.87 H 4.72 N 10.93

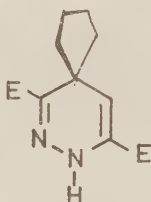
Gef.: C 47.04 H 4.72 N 10.92

MS (70 eV): $M^+ = 256$ m/e

IR (KBr): 3325 (ν_{NH}) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.81 (d, CH_2 , $J=9$ Hz), 3.91 (s, $2/\text{CH}_3$),
 4.32 (d, CH_2 , $J=9$ Hz), 6.65 (d, CH , $J=2$ Hz),
 8.52 ppm (br.s, NH)
 UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 270 nm (3.93)
 340 nm (3.47)

Versuch 4: Spiro [cyclopentan-1,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (14)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)
 Methylencyclopentan (0.82 g, 10 mmol)
 Reaktions- Analog Versuch 1.
 bedingungen:

Ausbeute: 2.04 g (81 %) Schmp.: 70°C (Isopropanol)

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (252.27) Ber.: C 57.13 H 6.39 N 11.11

Gef.: C 57.23 H 6.34 N 11.12

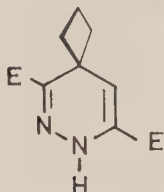
MS (70 eV): M^+ = 252 m/e

IR (KBr): 3360 (ν_{NH}) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.8 (mc, 4CH_2), 3.81 (s, OCH_3), 3.83
 (s, OCH_3), 5.7 (d, CH , $J=2$ Hz), 8.1 ppm
 (br.s, NH)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 268 nm (3.87)
 344 nm (3.37)

Versuch 5: Spiro[cyclobutan-1,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (15)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

Methylencyclobutan (0.68 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Analog Versuch 1.

Ausbeute: 1.9 g (80 %) Schmp.: 89°C (Methanol)

C₁₁H₁₄N₂O₄ (238.24) Ber.: C 55.46 H 5.92 N 11.76

Gef.: C 55.46 H 5.85 N 11.77

MS (70 eV): M⁺ = 238 m/e

IR (KBr): 3340 (ν_{NH}) cm⁻¹

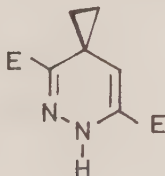
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.0 (mc, 4Cyclobutan-H), 3.1 (mc, 2Cyclobutan-H), 3.83 (s, 2OHC₃), 6.12

(d, CH, J=2 Hz), 8.0 (br.s, NH)

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lgε): 272 nm (3.89)

349 nm (3.32)

Versuch 6: Spiro[cyclopropan-1,4'-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester] (16)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

Methylen cyclopropan (0.54 g, 10 mmol)⁴⁹⁾

Reaktionsbedingungen: Analog Versuch 1.

Ausbeute: 1.8 g (80 %) Schmp.: 97°C (Isopropanol)

C₁₀H₁₂N₂O₄ (224.22) Ber.: C 53.57 H 5.40 N 12.50

Gef.: C 53.49 H 5.44 N 12.53

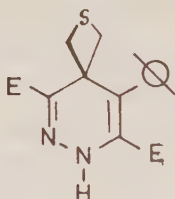
MS (70 eV): M⁺ = 224 m/e

IR (CS₂): 3425 (ν_{NH}) cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.58 (mc, CH₂), 1.79 (mc, CH₂), 3.7 (s, OCH₃), 3.8 (s, OCH₃), 5.12 (d, CH, J=2 Hz), 7.5 ppm (br. s, NH)

UV(CH₂Cl₂): λ_{max}(lg ε): 280 nm (3.98)
372 nm (2.91)

Versuch 7: Spiro [thietan-3,4'-5'-phenyl-1'H-dihydropyridazin-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester (17)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

3-Benzyliden-thietan (1.62 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Analog a.V., sechs Tage erhitzen unter Rückfluß. Abziehen des L.M. Auskristallisieren des Produktes.

Ausbeute: 1.6 g (48 %) Schmp.: 104°C (Isopropanol)

C₁₆H₁₆N₂O₄S (332.38) Ber.: C 57.82 H 4.85 N 8.43

Gef.: C 57.88 H 5.07 N 8.37

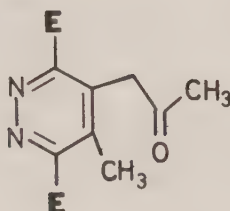
MS (70 eV): M⁺ = 332 m/e

IR (KBr): 3360 (ν_{NH}) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.31$ (d, CH_2 , $J = 10$ Hz), 3.6 (s, OCH_3),
 3.79 (d, CH_2 , $J = 10$ Hz), 4.02 (s, OCH_3),
 7.42 (s, 5CH), 8.8 ppm (br.s, NH)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 274 nm (3.90)
 310 nm (3.57)

Versuch 8: 4-(1-Oxo,1-methyl)-5-methyl-pyridazin-3,6-
dicarbonsäure-dimethylester (18)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

2,5-Dimethylfuran (0.96 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Analog a.V., das Reaktionsgemisch wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des L.M. bleibt eine halbkristalline Masse zurück, die nach Versetzen mit Petroläther kurz danach auskristallisiert.

Ausbeute: 2.2 g (83 %) Schmp.: 87°C (Methanol)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (266.25) Ber.: C 54.13 H 5.3 N 10.52

Gef.: C 54.16 H 5.29 N 10.98

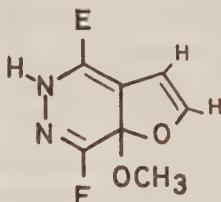
MS (70 eV): $\text{M}^+ = 266$ m/e

IR (KBr): 3000, 2960, 1730, 1450, 1270, 1170, 1070, 830 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.38$ (s, CH_3), 2.42 (s, CH_3), 4.05 (s, OCH_3), 4.1 (s, OCH_3), 4.22 ppm (s, CH_2)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 311 nm (2.65)
 232 nm (3.76)

Versuch 9: Furano[2,3-d]1H-4-methoxy-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (19)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

2-Methoxy-furan (0.98 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Die Tetrazinsuspension wird auf 15°C gekühlt. 2-Methoxyfuran, verdünnt mit 10 ml CH₂Cl₂ wird unter trockenem N₂ langsam zugetropft. Es wird bis zur Entfärbung der Mischung weitergerührt. Nach dem Abziehen des L.M. wird der Rückstand mit etwas Methanol und Äther versetzt. Substanz zersetzt sich schnell.

Ausbeute: 0.4 g (15 %) Schmp.: 93°C (Cyclohexan)

C₁₁H₁₂N₂O₆ (268.23) Ber.: C 49.26 H 4.51 N 10.44

Gef.: C 51.65 H 4.18 N 10.46

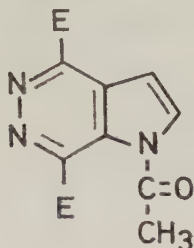
Molmasse (MS): Ber.: 268.0695, Gef.: 268.0697

IR (KBr): 3340, 2960, 1730, 1468, 1440, 1350, 1310, 1275, 1200, 1135, 1115, 1060, 806 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.77 (s, OCH₃), 3.83 (s, 2Ester-OCH₃), 6.43 (q, CH, J=6 Hz, J=2 Hz), 7.3 (br.s, NH), 7.4 ppm (d, CH, J=6 Hz)

MS (70 eV): M⁺ = 268 m/e

Versuch 10 a: N-Acetyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-3,6-
dicarbonsäure-dimethylester (20)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Acetylpyrrol¹⁵⁾ (1.1 g, 10 mmol)

10 % Pyrrol enthaltend (¹H-NMR-Spektrum)

Reaktions- bedingungen: Nach dem Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluß über Nacht wird das L.M. abgezogen und der Rückstand, der die Produkte 20 und 21, Dihydrotetrazin und Nebenprodukte enthält, mit wenig Chloroform aufgenommen und der präparativen Schichtchromatographie (an 2 mm Kieselgel, Elutionsmittel CCl₄/Isopropanol 100+5, zweimal entwickelt) unterworfen. Die Phase mit niedrigstem R_F-Wert enthielt 20, die mittlere Produkt 21.

Ausbeute: 0.29 g (10 %)

Schmp.: 176°C (Toluol)

C₁₂H₁₁N₃O₅ (227.24)

MS (70 eV): M⁺=227 m/e

Molmasse (MS): Für C₁₀H₉N₃O₃ = (M+H)-CO₂CH₃: Ber.: 219.0644

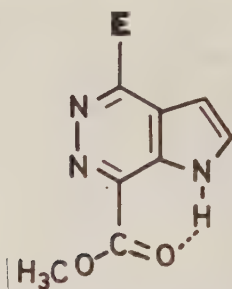
IR (KBr): 1700, 1620, 1542, 1205, 918 cm⁻¹ Gef.: 219.0640

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.75 (s, CH₃), 4.12 (s, OCH₃), 4.15

(s, OCH₃), 7.45 (d, CH_B, J_{A,B}=3.5 Hz),

7.82 (d, CH_A, J_{A,B}=3.5 Hz)

Versuch 10 b: Pyrrolo[2,3-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-
-dimethylester (21)



Reaktions-
bedingungen: Analog Versuch 10 a

Ausbeute: 0.07 g

Schmp.: 203°C
(Methanol)

$C_{10}H_9N_3O_4$ (235.20) Ber.: C 51.07 H 3.86 N 17.87

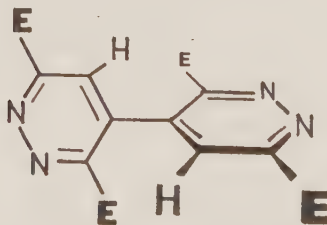
Gef.: C 51.15 H 4.03 N 17.96

MS (70 eV): $M^+ = 235$ m/e

IR (KBr): 3370, 1750, 1459, 1419, 1392, 1270, 1222, 1192,
1105, 795 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 4.03$ (s, OCH_3), 4.07 (s, OCH_3), 7.07
(q, CH_B , $J_{A,B} = 3$ Hz, $J_{B,X} = 1,5$ Hz), 7.93
(t, CH_A , $J_{A,B} = 3$ Hz), 12.47 ppm (br.s, NH_X)

Versuch 11: 4,4'-Bispyridazin-3,6,3',6'-tetracarbonsäure-
-tetramethylester (22)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Methylpyrrol (0.4 g, 5 mmol)

Reaktionsbedingungen: Nach Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluß 2 h lang wurde nach Abziehen des L.M. der zurückbleibende Kristallbrei mit wenig Methanol versetzt und die nach kurzer Zeit ausgefallenen hellgelben Kristalle abgesaugt.

Ausbeute: 1.5 g (39 %) Schmp.: 180°C (Methanol)

$C_{16}H_{14}N_4O_8$ (390.31) Ber.: C 49.24 H 3.62 N 14.36

Gef.: C 49.20 H 3.49 N 14.41

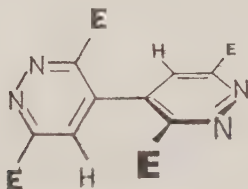
MS (70 eV): $M^+ = 390$ m/e

IR (KBr): 3080, 2980, 1745, 1450, 1250, 1150, 835 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.90$ (s, OCH_3), 4.07 (s, OCH_3), 8.07 ppm (s, 2CH)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 328 nm (2.85)
230 nm (4.32)

Versuch 12: 4,4'-Bispyridazin-3,6,3',6'-tetracarbonsäure-
-tetramethylester (22)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Phenylpyrrol (0.7 g, 5 mmol)

Reaktionsbedingungen: Analog Versuch 11, doch mußte ein Nebenprodukt, das nicht näher identifiziert wurde durch präparative Schichtchromatographie (2 mm Kieselgel, Elutionsmittel Chloroform/Äthanol 50+5) entfernt werden.

Ausbeute: 0.75 g (19 %) Schmp.: 180°C (Methanol)

Da Schmp., IR- und 1H -NMR- und Massenspektrum mit dem aus Versuch 11 gewonnenen Produkt identisch waren, wurde keine Elementaranalyse angefertigt.

Versuch 13: Gaschromatographischer Nachweis des freige-
wordenen

a) Methylamins

b) Anilins

aus Versuch 11 und 12

a) Nachweis des Methylamins

Das Methylamin wurde durch Versetzen der Reaktionsmischung mit Acetanhydrid in N-Methyl-acetamid überführt und als solches identifiziert.

GC-Bedingungen:

Säule: 3 % OV 17 auf Gaschrom Q

$T_O = 200^{\circ}\text{C}$, $T_I = 200^{\circ}\text{C}$, $T_D = 140^{\circ}\text{C}$

Detektor: FID

b) Nachweis des Anilins

Das Anilin wurde durch Versetzen der Reaktionslösung mit Bissilylacetamid in das Silylanilid überführt und als solches nachgewiesen.

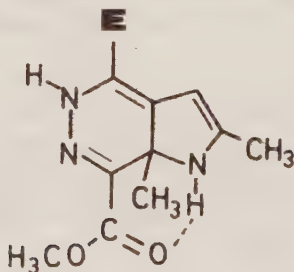
GC-Bedingungen:

Säule: 3 % OV 17 auf Gaschrom Q

$T_O = 180^{\circ}\text{C}$, $T_I = 180^{\circ}\text{C}$, $T_D = 120^{\circ}\text{C}$

Detektor: FID

Versuch 14: 2-Methyl-pyrrolo[4,5-d] 1 H,4-methyl-dihydro-
pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (23)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

2,5-Dimethylpyrrol¹⁶⁾ (3 g, 15 mmol)

Reaktionsbedingungen: Nach der tropfenweise Zugabe von 2,5-Dimethylpyrrol zur Tetrazin-Suspension bei ca. 0°C wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemp. erwärmt und vier Tage unter Rückfluß erhitzt. Das L.M. wird abgezogen und der viskose Rückstand mit wenig Methanol versetzt. Die nach einiger Zeit ausgefallenen roten Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 0.8 g (30 %, bezogen auf Tetrazin) Schmp.: 164°C (Isobutanol)

$C_{12}H_{15}O_4N_3$ (265.27) Ber.: C 54.33 H 5.7 N 15.84

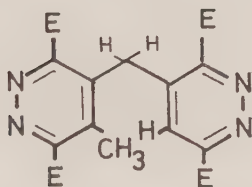
Gef.: C 54.57 H 5.77 N 15.59

MS (70 eV): $M^+ = 265$ m/e

IR (KBr): 3380, 3270, 1695, 1440, 1160 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.0$ (s, CH_3), 2.1 (s, CH_3), 3.93 (s, $2OCH_3$), 5.63 (br.s, CH), 6.07 (br.s, NH), 9.0 ppm (br.s, NH)

Versuch 15: (4-Methyl-3,6-dimethoxycarbonyl-pyridazyl-5)-(3,6-dimethoxycarbonyl-pyridazyl-5)-methan (25)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)
1,2,5-Trimethylpyrrol¹⁶⁾ (1 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Nach Zutropfen des Trimethylpyrrols in 10 ml CH_2Cl_2 wird 1 h gerührt, das L.M. wird abgezogen und der viskose Rückstand mit wenig Methanol und Äther zum Auskristallisieren kalt gestellt. Die farblosen Kristalle werden nach einiger Zeit abgesaugt.

Ausbeute: 1.6 g (55 %, berechnet auf Trimethylpyrrol) Schmp.: 128°C (Toluol oder Isopropanol)

$C_{18}H_{18}N_4O_8$ (418.36) Ber.: C 51.67 H 4.34 N 13.39

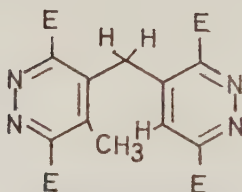
Gef.: C 51.66 H 4.37 N 13.35

MS (70 eV): $M^+ = 418$ m/e

IR (KBr): 1750, 1457, 1285, 1155, 832 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.4$ (s, CH_3), 3.93 (s, CH_3), 4.03 (s, OCH_3),
4.10 (s, OCH_3), 4.13 (s, CH_3), 4.68 (br.s,
 CH_2), 7.43 ppm (br.s, CH)

Versuch 16: (4-Methyl-3,6-dimethoxycarbonyl-pyridazyl-5)-
(3,6-dimethoxycarbonyl-pyridazyl-5)-methan (25)



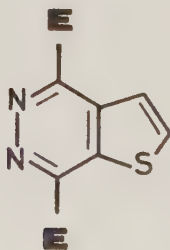
Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Butyl-2,5-dimethylpyrrol¹⁶⁾ (1,5 g, 10 mmol)

Reaktions-
bedingungen: Analog Versuch 15

Ausbeute: 0.6 g (30 %, bezogen auf 1-Butyl-2,5-dimethylpyrrol
Schmp., IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektrum sind identisch mit
dem aus der Reaktion von Trimethylpyrrol mit Tetrazin (Versuch
15) gewonnenen Produkt.

Versuch 17: Thiopheno[2,3-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-
-dimethylester (26)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

Thiophen (0.84 g, 10 mmol), frisch destilliert

Reaktionsbedingungen: Das Reaktionsgemisch wird sechs Wochen unter Rückfluß erhitzt. Das L.M. wird abgezogen. Nach Zugabe von wenig Methanol kristallisiert der Rückstand in der Kälte bald aus. Das Kristallgemisch wird abgesaugt. Es besteht aus 20 % Dihydrötetrazin und 80 % Thiopheno[2,3-d]pyridazin (^1H -NMR-Spektrum).

Ausbeute: 0.3 g (24 %, bezogen auf umgesetztes Tetrazin) Schmp.: 216°C (Äthanol)

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (252.25) Ber.: C 47.62 H 3.2 N 11.11
Gef.: C 47.51 H 3.07 N 11.20

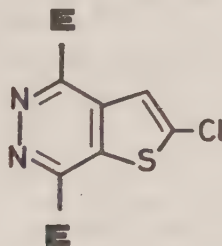
MS (70 eV): $\text{M}^+ = 252 \text{ m/e}$

IR (KBr): 2960, 1720, 1450, 1280, 1240, 1145, 831, 540 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 4.18$ (s, OCH_3), 4.2 (s, OCH_3), 8.1 (d, CH_B , $\text{J}=6 \text{ Hz}$), 8.3 ppm (d, CH_A , $\text{J}=6 \text{ Hz}$)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 252 nm (4.34)
316 nm (2.49)

Versuch 18: 2-Chlor-thiopheno[4,5-d]pyridazin-3,6-dicarbon-säure-dimethylester (27)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

2-Chlorthiophen (1.18 g, 10 mmol)

Lösungsmittel: Chlorbenzol

Reaktionsbedingungen: Nach drei Tagen Erhitzen unter Rückfluß wird das L.M. abgezogen, der braune Rückstand mit wenig Chloroform aufgenommen und der präparativen Schichtchromatographie (an 2 mm Kieselgel, Elutionsmittel CCl_4 /Isopropanol 100 + 8) unterworfen. Die Phase mit kleinstem R_F -Wert enthielt 27, die mittlere Phase Dihydrötetrazin und die unteren Zersetzungsprodukte.

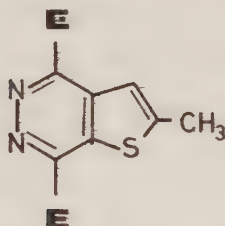
Ausbeute: 0.4 g (28 %, berechnet auf Schmp.: 173°C
umgesetztes Tetrazin) (Isopropanol)
 $C_{10}H_7N_2O_4S$ Cl (286.69) Ber.: C 41.89 H 2.46 N 9.77
 Gef.: C 40.9 H 2.46 N 9.55

MS (70 eV): $M^+ = 286$ m/e

IR (KBr): 1720, 1445, 1376, 1308, 1275, 1225, 1132, 1010 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4.13$ (s, OCH_3), 4.20 (s, OCH_3), 8.10 ppm
 (s, CH)

Versuch 19: 2-Methylthiopheno[4,5-d]pyridazin-3,6-dicarbon-
säure-dimethylester (28)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

2-Methylthiophen (0.98 g, 10 mmol),
 frisch destilliert

Reaktions- Nach dem Kochen der Reaktionsmischung während
 bedingungen: 1 h wird das L.M. abgezogen und das zurück-
 bleibende Öl mit Methanol versetzt. Das nach
 kurzer Zeit in der Kälte ausgefallene Kristall-
 gemisch enthält Dihydrotetrazin/28 im Verhält-
 nis 1:1 (1H -NMR-Spektrum).

Ausbeute: 0.3 g (40%, berechnet auf Schmp.: 182°C
umgesetztes Tetrazin) (Essigsäureäthylester)

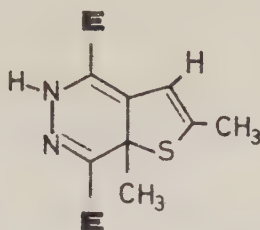
$C_{11}H_{10}N_2O_4S$ (266.28) Ber.: C 49.62 H 3.79 N 10.52
 Gef.: C 49.81 H 3.60 N 10.43

MS (70 eV): $M^+ = 266$ m/e

IR (KBr): 3080, 1742, 1718, 1280 1250 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.6$ (d, CH_3X , $J=1.5$ Hz), 4.1 (s, OCH_3),
 4.18 (s, OCH_3), 7.73 ppm (d, CH_A , $J=1.5$ Hz)

Versuch 20: 2,5-Dimethylthiopheno[4,5-d]1H,4-methyl-dihydropyridazindicarbonsäure-dimethylester (29)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

2,5-Dimethylthiophen (1.12 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Nach dreitägigem Erhitzen der Reaktionsmischung unter Rückfluß wird das L.M. abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol versetzt. Die nach kurzer Zeit in der Kälte ausgefallenen gelben Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 1.6 g (57 %) Schmp.: 142°C (Essigester)

$C_{12}H_{14}N_2O_4S$ (282.32) Ber.: C 51.05 H 5.00 N 9.92

Gef.: C 50.94 H 4.97 N 9.79

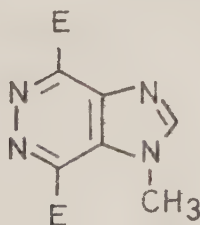
MS (70 eV): $M^+ = 282$ m/e

IR (KBr): 3335, 2960, 1713 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.25$ (s, CH_3), 2.2 (d, CH_3X , $J=1$ Hz), 3.96 (s, $2OCH_3$), 6.6 (q, CH_A , $J=1$ Hz), 8.87 ppm (br.s, NH)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max}(lg\epsilon)$: 300 nm (4.0)
329 nm (3.88)
411 nm (3.57)

Versuch 21: 1-Methylimidazo[4,5-d]pyridazindicarbonsäure-dimethylester (30)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Methylimidazol (0.82 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Nach Erhitzen der Reaktionsmischung über Nacht wird das L.M. abgezogen und der ölige Rückstand mit etwas Methanol versetzt. Nach einiger Zeit in der Kälte kristallisieren fahlgelbe Nadeln aus, die abgesaugt werden.

Ausbeute: 0.9 g (72 %, berechnet auf umgesetztes Tetrazin) Schmp.: 210°C (Isopropanol)

$C_{10}H_{10}N_4O_4$ (250.21) Ber.: C 48.0 H 4.03 N 22.39

Gef.: C 48.24 H 3.91 N 22.51

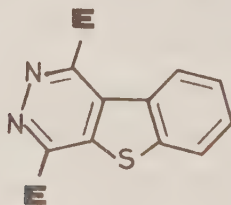
MS (70 eV): $M^+ = 250$ m/e

IR (KBr): 3120, 1735, 1450, 1245, 1142, 833, 790 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4.2$ (s, 20CH₃), 4.24 (s, CH₃), 8.25 ppm (s, CH)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max}(lg\epsilon) = 281$ (3.81)

Versuch 22: Benzothieno[2,3-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-
-dimethylester (31)



Eingesetztes: Tetrazin (1 g, 5 mmol)

Benzo[b]thiophen (0.7 g, 5 mmol)

Reaktionsbedingungen: Nach drei Tagen Erhitzen unter Rückfluß der Reaktionsmischung wird das L.M. abgezogen und der Rückstand mit Methanol versetzt. Es fallen in der Kälte gelbliche Kristalle, die abgesaugt werden.

Ausbeute: 0.5 g (67 %, berechnet auf umgesetztes Tetrazin) Schmp.: 225°C (Acetonitril)

$C_{14}H_{10}N_2O_4S$ (302.31) Ber.: C 55.62 H 3.33 N 9.27

Gef.: C 55.72 H 3.25 N 9.23

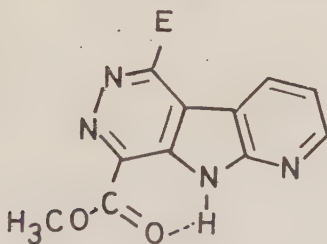
MS (70 eV): $M^+ = 302$ m/e

IR (KBr): 2960, 1735, 1720, 1450, 1370, 1320, 1310, 1270,
1220, 1156, 1110, 762, 735 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 4.1 (s, OCH_3), 4.2 (s, OCH_3), 7.7 (mc,
2CH), 8.3 (mc, 2CH)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 232 nm (4.40)
286 nm (4.24)
348 nm (3.47)

Versuch 22 a: 5H-Pyrido[2',3':2,3]pyrrolo[4,5-d]pyridazin-
6,9-dicarbonsäure-dimethylester (32)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)
7-Azaindol (0.6 g, 5 mmol)

Reaktions- Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluß
bedingungen: erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt das Produkt
in Form gelber, feiner Kristalle aus, die ab-
gesaugt werden.

Ausbeute 0.8 g (57 %) Schmp.: 225°C Zers. (DMSO)

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ (286.25) Ber.: C 54.55 H 3.52 N 19.57

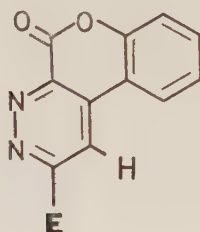
Gef.: C 54.59 H 3.62 N 19.65

MS (70 eV): M^+ = 286 m/e

IR (KBr): 3210, 1725, 1452, 1400, 1260, 1210, 1172, 1130,
1030, 905, 778 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (Trifluoressigsäure): δ = 4.4 (s, 2OCH_3), 8.2 (mc, CH),
9.2 (mc, CH), 10.1 ppm (mc, CH)

Versuch 23: Chromano[3,4-d]pyridazin-5-oxo-2-carbonsäure-
methylester (33)



Eingesetztes: Tetrazin (3.96 g, 20 mmol)

Benzo[b]furan (3.04 g, 20 mmol)

Reaktions- Nach Erhitzen der Reaktionsmischung unter Rück
bedingungen: fluß während 24 h wird das L.M. abgezogen und
der zurückbleibende Kristallbrei mit wenig Me-
thanol versetzt. Nach 5 h in der Kälte wurden
die Kristalle abgesaugt. Aus der Mutterlauge
fielen weitere Kristalle aus; siehe Versuch
23 a.

Ausbeute: 3.1 g (60 %)

Schmp.: 252°C Zers.
(Acetonitril)

$C_{13}H_8N_2O_4$ (256.22) Ber.: C 60.94 H 3.15 N 10.93

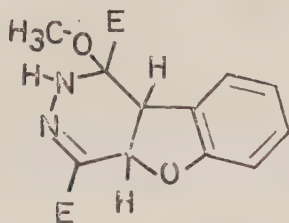
Gef.: C 60.89 H 3.50 N 10.87

MS (70 eV): $M^+ = 256$ m/e

IR (KBr): 3070, 1770, 1720, 1590, 1418, 1382, 1140, 1040,
900, 800, 775 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 4.1$ (s, OCH₃), 7.6 (mc, 3CH), 8.7 (mc,
CH), 9.1 ppm (s, CH)

Versuch 23 a: Benzo[b]furano[2',3'-d]6-methoxy-1,5H-
dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-
-dimethylester (35)



Die aus der Mutterlauge von Versuch 23 ausgefallenen farblosen Kristalle werden mit Methanol gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.35 g (5.5 %, bezogen auf Einsatz Benzo[b]furan)
Schmp.: 140°C (Isopropanol)

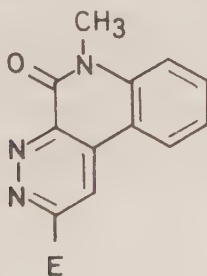
$C_{15}H_{16}N_2O_6$ (320.3) Ber.: C 56.25 H 5.04 N 8.75
Gef.: C 56.06 H 5.08 N 8.81

MS (70 eV): $M^+ = 320$ m/e

IR (KBr): 3340, 1760, 1720, 1485, 1295, 1120, 1070, 750 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.18$ (s, OCH_3), 3.90 (s, Ester- OCH_3), 4.0 (s, Ester- OCH_3), 4.63 (d, CH_B , $J=17$ Hz), 5.37 (q, CH_A , $J=17$ Hz, $J=2.5$ Hz), 7.1 (mc, 4CH), 7.37 ppm (br.s, NH_X)

Versuch 24: Chinolino[3,4-d]pyridazin-5-oxo-2-carbon-
säuremethylester (34)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Methylindol (1.31 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Nach Erhitzen der Reaktionsmischung über Nacht unter Rückfluß wird das L.M. abgezogen und die zurückbleibenden gelblichen Kristalle umkristallisiert.

Ausbeute: 1.2 g (44.6 %)

Schmp.: 240°C Zers.
(Acetonitril oder Nitromethan)

$C_{14}H_{11}O_3N_3$ (269.26): Ber.: C 62.45 H 4.12 N 15.61

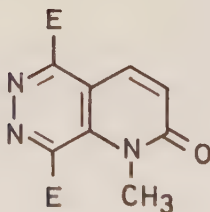
Gef.: C 62.01 H 4.00 N 15.96

MS (70 eV): M^+ = 269 m/e

IR (KBr): 3060, 1720, 1660, 1440, 1260, 1120, 1045, 1000,
790, 760, 670, 654 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.9 (s, NCH_3), 4.2 (s, OCH_3), 7.6 (mc, 3CH),
8.4 (mc, CH), 9.0 ppm (s, CH)

Versuch 25: N-Methylpyrid-2-oxo[5,6-d]pyridazin-3,6-dicarbon-
säure-dimethylester (36)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Methylpyridon (0.97 g, 10 mmol)

Lösungsmittel: Chlorbenzol

Reaktionsbedingungen: Nach 14 h Erhitzen unter Rückfluß wird das L.M. abgezogen und der ölige Rückstand mit wenig Methanol versetzt. Nach einigen Tagen fielen große, farblose Kristalle aus. Aus der Mutterlauge konnte durch Einengen weitere Substanz gewonnen werden.

Ausbeute: 0.3 g (22 %, bezogen auf

Schmp.: 205°C
umgesetztes Tetrazin) (Äthylmethylketon/Petrol-
äther, 3 : 1)

$C_{12}H_{11}N_3O_5$ (277.24) Ber.: C 51.99 H 3.99 N 15.16

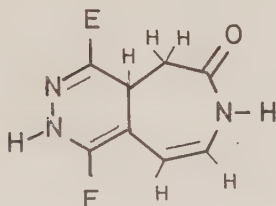
Gef.: C 51.76 H 4.01 N 15.35

MS (70 eV): $M^+ = 277$ m/e

IR (KBr): 1765, 1740, 1630, 1455, 1250 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.5$ (s, NCH_3), 4.17 (s, $2OCH_3$), 7.33 (d, CH_2 , $J=8$ Hz), 7.6 ppm (d, CH_2 , $J=8$ Hz)

Versuch 26: 1',3'-Dihydro-2H-azepin-2-oxo[4,5-d]1H-dihydro-pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (37 a)



Eingesetztes: Tetrazin (2.97 g, 15 mmol)

1,3-Dihydro-2H-azepin-2-on (1.64 g, 15 mmol)

Reaktionsbedingungen: Nach Rühren der Reaktionsmischung über Nacht war das Produkt in Form gelber Kristalle ausgefallen.

Ausbeute: 2.22 g (53 %)

Schmp.: 248°C (Nitromethan)

$C_{12}H_{13}N_3O_5$ (279.25) Ber. C 51.61 H 4.69 N 15.05

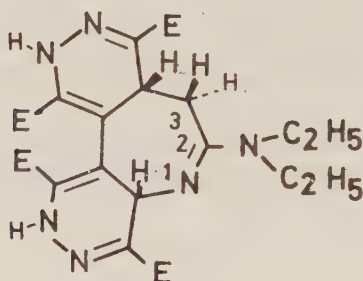
Gef.: C 51.35 H 4.76 N 14.87

MS (70 eV): $M^+ = 279$ m/e

IR (KBr): 3370, 3260, 1725, 1620, 1352 cm^{-1}

1H -NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 3.5$ (mc, CH, CH_2), 3.73 (s, OCH_3), 3.8 (s, OCH_3), 6.05 (q, CH_B , $J_{A,B}=10$ Hz, $J_{B,X}=6$ Hz), 6.5 (d, CH_A , $J_{A,B}=10$ Hz), 9.75 (br.d, NH_X , $J_{B,X}=6$ Hz) 10.57 ppm (br.s, NH)

Versuch 27: 2'-Diethylamino-3',4',7' H-azepino[4,5:6,7-d]-bis-1H-dihydropyridazin-3,6-tetracarbonsäure-tetramethylester (38 a)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

2-Diäthylamino-3H-azepin (0.82 g, 5 mmol)

Reaktionsbedingungen: Zu einer auf -5°C gekühlten Tetrazin-Suspension wird unter trockenem N_2 das 2-Diäthylamino-3H-azepin, verdünnt mit 10 ml CH_2Cl_2 , langsam getropft. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemp. erwärmen gelassen und über Nacht unter Rückfluß erhitzt.

Ausbeute: 0.8 g (32 %)

Schmp.: 201°C (Methanol)

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ (504.49) Ber.: C 52.38 H 5.59 N 16.66

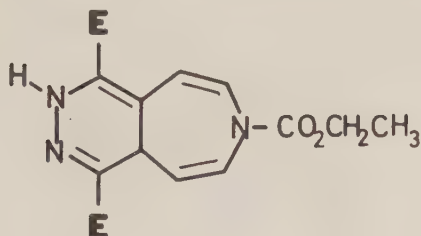
Gef.: C 52.38 H 5.48 N 16.56

MS (70 eV): $\text{M}^+ = 504 \text{ m/e}$

IR (KBr): 3385, 3260, 1700, 1600, 1440, 1340, 1220, 1108, 765 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.11$ (t, CH_3 , $J=7 \text{ Hz}$), 2.39 (q, CH_A , $J_{A,M}=16 \text{ Hz}$, $J_{M,X}=8 \text{ Hz}$), 2.9 (q, CH_A , $J_{A,M}=16 \text{ Hz}$, $J_{A,X}=8 \text{ Hz}$), 3.29 (q, CH_2), 3.68 (s, OCH_3), 3.87 (s, OCH_3), 3.89 (s, OCH_3), 4.29 (t, CH_X , $J_{A,X}$ bzw. $J_{B,X}=8 \text{ Hz}$), 5.72 (s, CH), 8.2 (br.s, NH), 8.5 ppm (br.s, NH)

Versuch 28: N-Ethoxycarbonyl-azepino[4,5-d]1H-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (39 b)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Ethoxycarbonyl-azepin (1.65 g, 10 mmol)⁵⁰⁾

Reaktionsbedingungen: Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das L.M. wird abgezogen und der ölige Rückstand mit wenig Äther versetzt. Die in der Kälte ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und umkristallisiert.

Ausbeute: 1.5 g (44 %)

Schmp.: 178°C (Toluol)

$C_{15}H_{13}N_3O_6$ (335.32) Ber.: C 53.73 H 5.11 N 12.53

Gef.: C 53.63 H 5.22 N 12.42

MS (70 eV): $M^+ = 335$ m/e

IR (KBr): 3360, 1725, 1625, 1310, 1270, 1245, 1128, 890,

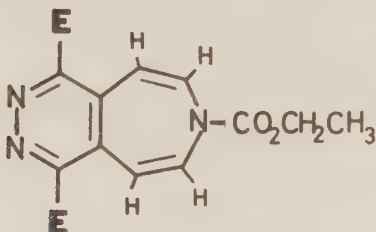
758 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.33$ (t, CH_3 , $J=7.5$ Hz), 3.87 (s, $2OCH_3$), 4.3 (q, CH_2 , $J=7.5$ Hz), 4.3 (q, CH_X , $J_{M,X}=2$ Hz), 5.23 (q, CH_M , $J_{M,X}=2$ Hz, $J_{A,M}=8$ Hz), 6.43 (d, CH_B , $J_{A',B}=10$ Hz), 6.67 (mc, CH_A , $J_{A,M}=8$ Hz, $J_{A,X}=2.3$ Hz, $J_{A,A'}=1.5$ Hz), 7.23 (q, $CH_{A'}$, $J_{A',B}=10$ Hz, $J_{A,A'}=1.5$ Hz), 8.23 ppm (br.s, NH)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 292 nm (4.29)

413 nm (3.87)

Versuch 28 a: N-Ethoxycarbonyl-azepino[4,5-d]pyridazin-3,6-
dicarbonsäure-dimethylester (40 b)



Es werden 1.68 g (5 mmol) 39 b und 1.23 g (5 mmol) Chloranil in 50 ml CCl_4 suspendiert und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Filtrat wurde vom L.M. befreit und mit wenig Methanol versetzt. Nach einiger Zeit fielen Kristalle aus, die aus Isopropanol umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 0.8 g (45 %)

Schmp.: 140°C

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (333.3) Ber.: C 54.06 H 4.54 N 12.61

Gef.: C 53.99 H 4.60 N 12.31

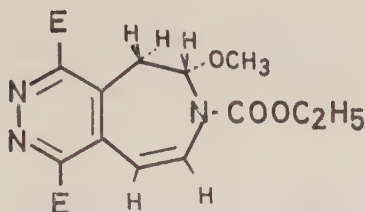
MS (70 eV): $\text{M}^+ = 333$ m/e

IR (KBr): 1730, 1281, 1234, 1155, 765 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.33 (t, CH_3), 4.0 (s, 2OCH_3), 4.28 (q, CH_2), 5.8 (d, CH_B , $J=10$ Hz), 6.53 ppm (d, CH_A , $J=10$ Hz)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 262 nm (4.43)
327 nm (3.64)

Versuch 29: N-Ethoxycarbonyl-2-methoxy-2,3H-azepino [4,5-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (42)



0.3 g (1 mmol) 40 b werden in 100 ml Methanol, dem 1 ml konz. HCl zugesetzt ist, 1/2 h gerührt. Dann wird mit dreimal 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchlorid-Phase wird bis zur Neutralisation mit einer 5%igen Natriumbicarbonat-Lösung geschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird das L.M. abgezogen. Der ölige Rückstand wird mit wenig Äther versetzt und kristallisiert kurze Zeit später aus. Die farblosen Kristalle werden mit wenig Isopropanol warm gelöst und unter Zusatz von Petroläther ausgefällt.

Ausbeute: 0.1 g (28 %)

Schmp.: 63°C

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$ (365.35)

MS (70 eV): $\text{M}^+ = 365 \text{ m/e}$

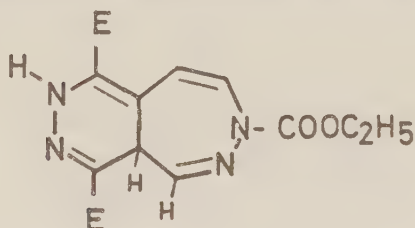
Molmasse (MS): Für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4 = (\text{M}^+) - \text{OCH}_3$: Ber.: 334.1039

Gef.: 334.1039

IR (KBr): 1750, 1600 1335, 1285, 1250, 1165, 1110 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -(CDCl_3): $\delta = 1.33$ (t, CH_3 , $J=7 \text{ Hz}$), 2.45 (d, CH_X , $J_{\text{M},X}=15 \text{ Hz}$), 4.0 (s, 2OCH_3), 4.03 (q, CH_M , $J_{\text{M},X}=15 \text{ Hz}$, $J_{\text{A},X}=8 \text{ Hz}$), 4.3 (q, CH_2 , $J=7 \text{ Hz}$), 6.13 (m, CH_A , $J_{\text{A},X}=8 \text{ Hz}$, $J_{\text{A},X}=0.5 \text{ Hz}$), 6.17 (d, CH_B , $J_{\text{A},B}=12 \text{ Hz}$), 7.5 ppm (q, CH_A , $J_{\text{A},B}=12 \text{ Hz}$, $J_{\text{A},A}=2 \text{ Hz}$)

Versuch 30: N-Ethoxycarbonyl-1,2-diazepino[4,5-d]1H-dihydro-pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (44 a)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Ethoxycarbonyl-1,2-diazepin (1,54 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Analog a.V. Reaktionsgemisch wird 48 h unter Rückfluß erhitzt. Es kristallisiert nach Abziehen des L.M. ein Kristallgemisch von 44 a und 45 aus (etwa 1:1), das durch fraktioniertes Umkristallisieren getrennt werden kann.

Ausbeute: 0.7 g (21 %)

Schmp.: 164°C (Isopropanol)

C₁₄H₁₆N₄O₆ (336.3)

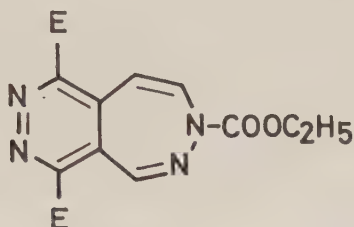
MS (70 eV): M⁺ = 336 m/e

Molmasse (MS): Ber. 336.1066 Gef.: 336.1046

IR (KBr): 3382, 3342, 1700, 1310, 1290, 1250, 1209 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.4 (t, CH₂-CH₃), 3.83 (s, OCH₃), 3.87 (s, OCH₃), 4.37 (d, CH_X, J=5 Hz), 4.45 (q, CH₂-CH₃), 6.6 (d, CH_B, J=10 Hz), 7.07 (d, CH_A, J=5 Hz), 7.43 (d, CH_A, J=10 Hz), 8.33 ppm (br.s, NH)

Versuch 31: N-Ethoxycarbonyl-1,2-diazepino[4,5-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (45)



Eingesetztes: 44 a (0.5 g, 1.5 mmol)
Chloranil (0.4 g, 1.5 mmol)

Reaktionsbedingungen: Das Reaktionsgemisch wurde in abs. Chloroform 48 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die filtrierte Lösung eingeeengt und der präparativen Schichtchromatographie (2 mm Kieselgel, Laufmittel: CCl₄/Isopropanol, 100 + 3) unterworfen.

Ausbeute: 0.05 g (11 %) Schmp.: 140°C (Methanol)

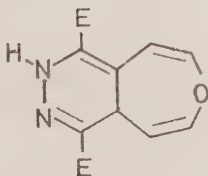
C₁₄H₁₄N₂O₆ (334.28) MS (70 eV): M⁺ = 334 m/e

Molmasse (MS): Ber.: 334.0913 Gef.: 334.0910

IR (KBr): 1720, 1435, 1370, 1308, 1260, 1242, 1200, 1100, 995, 819, 783, 755 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): = 1.27 (t, CH₂-CH₃), 4.0 (s, 2OCH₃), 4.33 (q, CH₂-CH₃), 6.43 (d, CH_B, J=8 Hz), 6.9 (d, CH_A, J=8 Hz), 8.03 ppm (s, CH)

Versuch 32: Oxepino[4,5-d]1H-dihydropyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (46 a)



Eingesetztes: Tetrazin (3.96 g, 20 mmol)
 Oxepin (1.88 g, 20 mmol), frisch destilliert
 Lösungsmittel: Methylendichlorid, mit festem KOH geschüttelt
 Reaktionsbedingungen: Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei 30°C unter trockenem N₂ gerührt. Dann wird das L.M. abgezogen und dem zurückbleibenden Öl etwas abs. Äther zugesetzt. Die auskristallisierende Mischung enthält 46 a und 48 im Verhältnis 1:1 (¹H-NMR-Spektrum). Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Methanol, wobei 46 a zunächst ausfällt, können beide Substanzen getrennt werden.

Ausbeute: 1.8 g (34 %) Schmp. 187°C (Methanol)

C₁₂H₁₂N₂O₅ (264.2) Ber.: C 54.55 H 4.58 N 10.6

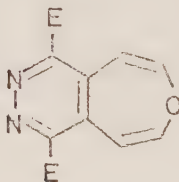
Gef.: C 54.32 H 4.64 N 10.55

MS (70 eV): M⁺ = 264 m/e

IR (KBr): 3350, 1720, 1700, 1482, 1350, 1271, 1105 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): = 3.83 (s, 2OCH₃), 4.57 (q, CH_X, J_{M,X} = 6 Hz, J_{A,X} = 2 Hz), 5.1 (t, CH_M, J_{A,M} = J_{M,X} = 6 Hz), 6.35 (q, CH_A, J_{A,X} = 2 Hz, J_{A,M} = 6 Hz), 6.3 (d, CH_B, J_{A,B} = 7.5 Hz), 6.57 (d, CH_A, J = 7.5 Hz), 8.3 ppm (br. s, NH)

Versuch 33: Oxepino[4,5-d]pyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (47)



Eingesetztes: 46 a (0.62 g, 2.5 mmol)

Chloranil (0.7 g, 3 mmol)

Lösungsmittel: Chloroform, 50 ml

Reaktionsbedingungen: Das Reaktionsgemisch wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird auf 5 ml eingeeengt und das Unlösliche abgesaugt. Die Mischung wird der präparativen Schichtchromatographie an Kieselgel (Schichtdicke 2 mm, Elutionsmittel CCl_4 /Isorpopanol 100 + 8) unterworfen. Die mittlere Phase enthält das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 0.08 g (12 %) Schmp.: 168°C (Methanol)

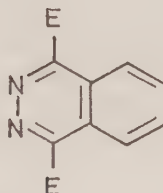
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ (262,22). Ber.: N 10.68 MS (70 eV): $\text{M}^+ = 262$ m/e
Gef.: N 10.56

Molmasse (MS): Für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3 = (\text{M}+\text{H})-\text{CO}_2\text{CH}_3$: Ber.: 204.0535
Gef.: 204.0536

IR (KBr): 1712, 1440, 1275, 1215, 1085 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.7$ (s, 2OCH_3), 5.83 (d, 2CH_B , $J_{A,B} = 7$ Hz),
6.13 ppm (d, 2CH_A , $J = 7$ Hz)

Versuch 33 a: Benzo[d]pyridazin-dicarbonsäure-dimethylester (48)



Eingesetztes: siehe Versuch 32.

Reaktionsbedingungen: siehe Versuch 32.

Ausbeute: 1.2 g (25 %) Schmp.: 177°C (Methanol)
Lit.³³⁾: $176-177^\circ\text{C}$

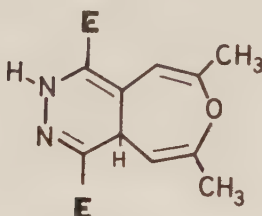
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (246.2): Ber.: C 58.54 H 4.09 N 11.38
Gef.: C 58.34 H 4.11 N 11.28

MS (70 eV): $\text{M}^+ = 246$ m/e

IR (KBr): 1721, 1440, 1270, 1247, 1150, 1040, 825, 805, 755 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.17$ (s, 2OCH_3), 8.03 (mc, $2\text{CH}_{B,B'}$, $J_{A,B} = J_{A',B'} = 10$ Hz, $J_{B,B'} = 13$ Hz), 8.67 ppm (mc, $2\text{CH}_{A,A'}$, $J_{A,B} = J_{A',B'} = 10$ Hz, $J_{B,B'} = 13$ Hz)

Versuch 34: 2,7-Dimethyloxepino[4,5-d]1H-dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (49)



Eingesetztes: Tetrazin (0.7 g, 3.5 mmol)

2,7-Dimethyloxepin (0.4 g, 3.5 mmol)

Reaktionsbedingungen: Nach 20 h Kochen unter trockenem Stickstoffstrom wird das L.M. abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol versetzt. In der Kälte fallen nach einiger Zeit gelbe Kristallnadeln. Das Substanzgemisch (neben geringen Mengen der oxidierten Form 50 konnte Dihydotetrazin nach dem ¹H-NMR-Spektrum identifiziert werden) wird der präparativen Schichtchromatographie unterworfen. (2 mm Kieselgel, CCl₄/Isobutanol 50 + 5, 2 mal entwickelt). Die Phase mit niedrigstem R_F-Wert wird abgetrennt und die gewonnene Substanz aus Methanol/H₂O 1:2 umkristallisiert. Aus der Mutterlauge fielen 90 mg orangefarbene Kristalle von 51 aus.

Ausbeute: 0.5 g (49 %)

Schmp.: 156°C

C₁₄H₁₆N₂O₅ (292.29) Ber.: C 57.53 H 5.52 N 9.58

Gef.: C 57.40 H 5.61 N 9.37

MS (70 eV): M⁺ = 292 m/e

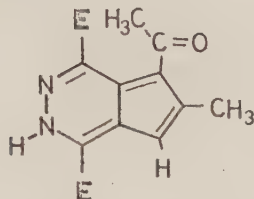
IR (KBr): 3362, 1715, 1445, 1355, 1190 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.7 (t, CH₃X₃, J_{B,X₃} = 2 Hz, J_{A,X₃} = 1.5 Hz),
2.0 (d, CH₃X₃, J_{A,X₃} = 2 Hz), 3.87 (s, 2OCH₃),
4.33 (mc, CH_B, J_{B,X₃} = 2 Hz, J_{A,B} = 6 Hz), 4.83
(mc, CH_A, J_{A,B} = 6 Hz, J_{A,X₃} = 1.5 Hz), 6.2
(br.s, CH_A, J_{A,X₃} = 2 Hz), 8.17 ppm (br.s, NH)

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε): 284 nm (4.18)

402 nm (3.79)

Versuch 34 a: 1-Acetyl-2-methylcyclopenteno[4,5-d]1H-dihydro-
pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (51)



Die aus Versuch 34 erhaltenen Kristalle werden aus Nitromethan umkristallisiert.

Schmp.: 224°C Zers.

$C_{14}H_{14}N_2O_5$ (290.28) Ber.: C 57.93 H 4.86 N 9.65

Gef.: C 57.95 H 5.06 N 9.52

MS (70 eV): $M^+ = 290$ m/e

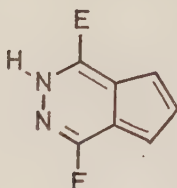
IR (KBr): 3200, 1730, 1435, 1360, 1321, 1170, 755 cm^{-1}

1H -NMR (Nitromethan- d_3): $\delta = 2.53$ (s, CH_3), 2.77 (d, CH_3 , $J_A, X_3 = 0.6$ Hz), 4.0 (s, OCH_3), 4.17 (s, OCH_3), 7.29 (q, CH_A , $J = 0.6$ Hz), 7.36 ppm (s, NH)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ): 308 nm (4.45)

Anmerkung: 51 läßt sich aus 50 durch Zugabe von wenigen Tropfen konz. HCl zu einer methanolischen Lösung von 50 darstellen. Die orangefarbenen Kristalle von 51 kristallisieren nach kurzer Zeit aus und sind identisch (IR-Spektrum, R_F -Wert in der dc, Schmp.) mit den aus Versuch 34 erhaltenen.

Versuch 34 b: Cyclopenteno[1,2-d]1H-dihydropyridazin-
3,6-dicarbonsäure-dimethylester



Eingesetztes: Tetrazin (3.96 g, 20 mmol)

Cyclopentadien (1.3 g, 20 mmol), frisch
destilliert

Reaktions- Analog a.V. Das Cyclopentadien wird, verdünnt
bedingungen: in 10 ml abs. CH_2Cl_2 , zu einer Tetrazin-Sus-
pension langsam zugetropft. Nach Beendigung der
Reaktion (ca. 1 h) wird das L.M. abgezogen und
die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 2.2 g (46.8 %)

Schmp.: 151°C (Methanol)

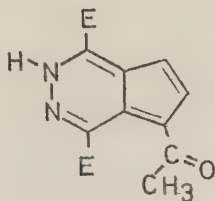
Lit.³⁶⁾: $151-152^\circ\text{C}$

IR (KBr): 3280, 1739, 1709, 1442, 1403, 1318, 1332, 1218,
1205, 1170, 785 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.2$ (s, 2OCH_3), 7.5 (d, CH_A , $J=4\text{ Hz}$), 7.83 ppm
(t, 2CH_B , $J=4\text{ Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 108$ ($-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}}=$), 122 ($\underline{\text{C}}-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{C}}$),
129 ($\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}^{\text{O}}\underline{\text{OCH}_3}$), 138 ($-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}}=$), 143
($\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}^{\text{O}}\underline{\text{OCH}_3}$), 161 ($\underline{\text{C}}^{\text{O}}\underline{\text{OCH}_3}$), 164 ppm
($\underline{\text{C}}^{\text{O}}\underline{\text{OCH}_3}$)

1-Acetylcyclopenteno[2,3-d]1H-dihydropyridazin-
3,6-dicarbonsäure-dimethylester (52 B)



Eingesetztes: 52 B (0.6 g, (2.6 mmol)

Acetylchlorid (20 ml in 80 ml CH_2Cl_2)

Zinn(IV)chlorid (20 ml in 80 ml CH_2Cl_2)

Reaktionsbedingungen: 52 B wird in 20 ml Methylendichlorid gelöst, dann mit der Acetylchlorid- und Zinn(IV)chloridlösung versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemp. wird das Gemisch auf 500 ml Eis gegeben und noch 20 min. gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt. Die wäßrige Phase wird mit Methylendichlorid ausgeschüttelt und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des L.M. wird der Rückstand aus Nitromethan umkristallisiert.

Ausbeute: 0.4 g (67 %)

Schmp.: 229°C (Nitromethan)

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (276.25): Ber.: C 56.52 H 4.38 N 10.14

Gef.: C 56.35 H 4.28 N 10.25

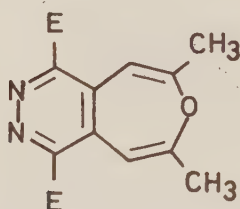
IR (KBr): 3120, 1754, 1650, 1370, 1340, 1212, 804 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (Nitromethan- d_3): δ = 2.57 (s, CH_3), 4.06 (s, OCH_3),
 4.2 (s, OCH_3), 7.39 (s, NH), 7.49
 (d, CH_B , $J=4.5$ Hz), 8.12 ppm (d,
 CH_A , $J=4.5$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 27.5 ($\text{C}^{\text{O}}\text{CH}_3$), 52.8, 53.3 ($\text{C}^{\text{O}}\text{OCH}_3$), 110
 (C-CH=CH-C=C), 118.3 (C-CH=CH-C=C),
 119.6 (C-CH=CH-C=C), 125.7 (C-CH=CH-C=C),
 135 (C-C $^{\text{O}}\text{OCH}_3$), 139 (C-CH=CH-C=C), 142
 (C-C $^{\text{O}}\text{OCH}_3$), 162.1, 163.6 (C $^{\text{O}}\text{OCH}_3$),
 192 ppm (C $^{\text{O}}\text{CH}_3$)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$: 308 nm (4.4)

Versuch 35: 2,7-Dimethyl-oxipino[4,5-d]pyridazin-dicarbon-
säure-dimethylester (50)



Eingesetztes: 49 (0.4 g, 1.7 mmol)

Chloranil (0.4 g, 1.7 mmol)

Das Substanzgemisch wird in CCl_4 über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird von ungelösten Bestandteilen abfiltriert. Das L.M. wird abgezogen und der kristalline Rückstand mehrfach aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeut: 0.2 g (41 %)

Schmp.: 158°C

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (290.28): Ber.: C 57.93 H 4.86 N 9.65

Gef.: C 57.21 H 5.23 N 9.20

Molmasse (MS): Ber.: 290.0903 Gef.: 290.0900

IR (KBr): 1736, 1278, 1222, 1160 cm^{-1} | MS (70 eV): $M^+ = 290$ m/e

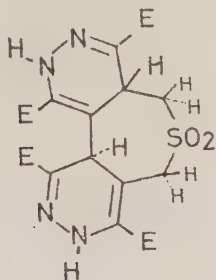
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.03$ (d, CH_3X_3 , $J_{\text{A},\text{X}_3} = 1$ Hz), 4.0 (s, 2OCH_3),

6.17 ppm (q, CH_A , $J_{\text{A},\text{X}_3} = 1$ Hz)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$: 262 nm (4.35)

330 nm (3.38)

Versuch 36: 2',3',5',7'H-Thiepano-S,S-dioxo[3',4':5',6']bis-1H-dihydropyridazin-3,6-tetracarbon-säure-tetramethylester (54)



Eingesetztes: Tetrazin (3.96 g, 20 mmol)

Dihydrothiepin-S,S-dioxid (2.9 g, 20 mmol)

Reaktionsbedingungen: Das Reaktionsgemisch wird in abs. Chlorbenzol langsam (innerhalb 2 h) auf 100°C erhitzt. Nach Erreichen der Temperatur setzt lebhaftes Stickstoffentwicklung ein. Es wird noch 1 h weitergerührt, bis die Tetrazin-Farbe verschwunden ist. Nach dem Abkühlen fallen gelbe Kristalle aus, die als 54 identifiziert werden. Nach dem Einengen der Mutterlauge können weitere, schwach gelbe Kristalle isoliert und als 55 identifiziert werden.

Ausbeute: 0.8 g (33 %, berechnet auf Tetrazin)

Schmp.: 232°C (Acetonitril)

$C_{18}H_{20}N_4O_{10}S$ (484.44)

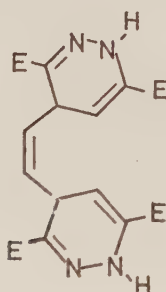
MS (70 eV): $M^+ = 484$ m/e

Molmasse (MS): Ber.: 484.0895 Gef.: 484.0892

IR (KBr): 3370, 3270, 1725, 1437, 1340, 1290, 1230, 1110, 955, 815, 763 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 3.0$ (mc, CH_2), 3.5 (s, OCH_3), 3.77 (s, OCH_3), 3.83 (2s, $2OCH_3$), 4.2 (mc, CH_2), 4.9 (mc, CH_2), 5.5 (br.s, CH), 10.62 (br.s, NH), 11.46 ppm (br.s, NH)

Versuch 37: Ethylen-3,3'-bis-1H-dihydropyridazin-3,6-
-tetracarbonsäure-tetramethylester (55)



Eingesetztes: Analog Versuch 36.

Reaktions-
bedingungen: Analog Versuch 36.

Ausbeute: 0.8 g (38 %, bezogen
auf Tetrazin)

Schmp.: 223°C
(Isopropanol)

C₁₈H₁₈N₄O₈ (418.36)

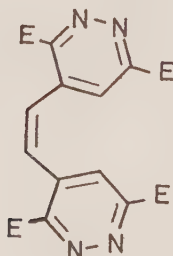
Ber.: C 51.68 H 4.34 N 13.39

Gef.: C 51.34 H 4.8 N 13.43

IR (KBr): 3360, 1710, 1590, 1470, 1440, 1355, 1280, 1165,
1035, 947, 760, 680 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.86 (s, OCH₃), 3.89 (s, OCH₃), 5.0 (mc,
4CH), 5.94 (q, J=2 Hz, J=6 Hz), 8.23 ppm
J=2 Hz, (NH)

Versuch 37 a: Ethylen-3,3'-bis-pyridazin-3,6-tetracarbonsäure-
tetramethylester (56)



Eingesetztes: 55 (0.5 g, 1.2 mmol)

Chloranil (0.3 g, 1,2 mmol)

Reaktionsbedingungen: Die Reaktanden werden in 50 ml abs. CCl_4 36 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die filtrierte Lösung eingengt und der präparativen Schichtchromatographie (2 mm Kieselgel, Laufmittel: Chloroform/Isopropanol 100 + 5) unterzogen.

Ausbeute: 0.04 g (8 %)

Schmp.: 101°C (Isopropanol)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8$ (416.35)

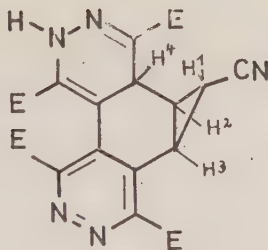
MS (70 eV): $\text{M}^+ = 416$ m/e

Molmasse (MS): Ber.: 416.0968 Gef.: 416.0961

IR (KBr): 1720, 1435, 1260, 1128, 1080, 780 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.0$ (s, OCH_3), 4.1 (s, OCH_3), 7.28 (s, 2CH), 7.67 ppm (s, 2aromat.CH)

Versuch 38: Cycloadditionsprodukt von 7-Cyanotrotyliden an Tetrazin (57)



Eingesetztes: Tetrazin (2.97 g, 15 mmol)

7-Cyanotrotyliden (1.24 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Produkt fällt aus der Lösung aus. Die Substanz kann nicht völlig vom L.M. aus dem es umkristallisiert wird, befreit werden.

Ausbeute: 0.6 g (26 %, berechnet auf umgesetztes Tetrazin)

Schmp : 185°C (Isopropanol)

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_8$ (455.38)

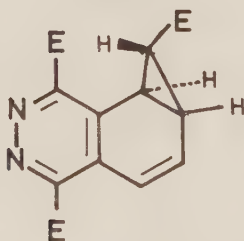
MS (70 eV): $\text{M}^+ = 455$ m/e

Molmasse (MS): Ber.: 455.1077 Gef.: 455.1076

IR (KBr): 3350, 2250, 1730, 1445, 1215, 1130, 820 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.24 (t, CH^1 , $J_{1,2}=5$ Hz, $J_{1,3}=4.6$ Hz), 3.1 (mc, CH^2 , $J_{1,2}=5$ Hz, $J_{2,3}=8.8$ Hz, $J_{2,4}=2.6$ Hz), 3.6 (q, CH^3 , $J_{2,3}=8.8$ Hz, $J_{1,3}=4.6$ Hz), 3.7 (s, OCH_3), 3.79 (d, CH^4 , $J_{2,4}=2.6$ Hz), 3.96 (s, 2OCH_3), 4.14 (s, OCH_3), 8.45 ppm (br.s., NH)

Versuch 39: Norcareno-7'-carbmethoxy[2',3'-d]pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (58)



Eingesetztes: Tetrazin (3.96 g, 20 mmol)

Cycloheptatrien-2,4,6-carbonsäure-1-methylester (3.0 g, 20 mmol)

Reaktionsbedingungen: Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemp. gerührt, dann 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das L.M. wird abgezogen und der viskose Rückstand mit wenig Methanol versetzt. Die kurze Zeit später ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Aus der Mutterlauge kristallisiert nach Einengen weitere Substanz (0.3g), die als 59 identifiziert wird (siehe Versuch 39 a).

Ausbeute: 1.1 g (36 %, berechnet auf Schmp.: 174°C
umgesetztes Tetrazin)

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (318.29) Ber.: C 56.6 H 4.43 N 8.8

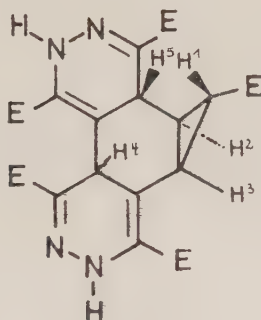
Gef.: C 56.49 H 4.46 N 8.45

MS (70 eV): $\text{M}^+ = 318$ m/e

IR (KBr): 1720, 1435, 1260, 1055, 823, 650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9 (t, CH^1 , $J_{1,2}=J_{1,3}=4$ Hz), 2.83 (mc, CH^2 , $J_{1,2}=4$ Hz, $J_{2,3}=8$ Hz, $J_{2,4}=5$ Hz, $J_{2,5}=0.6$ Hz), 3.7 (mc, CH^3 , $J_{2,3}=8$ Hz, $J_{3,4}=0.6$ Hz, $J_{1,3}=4$ Hz), 3.82 (s, OCH_3), 4.19 (s, OCH_3), 4.2 (s, OCH_3), 6.91 (mc, CH^4 , $J_{2,4}=5$ Hz, $J_{3,4}=0.6$ Hz, $J_{4,5}=10$ Hz), 7.1 ppm (q, CH^5 , $J_{2,5}=0.6$ Hz, $J_{4,5}=10$ Hz)

Versuch 39 a: Cycloadditionsprodukt von zwei Mol Tetrazin an Cycloheptatrien-2,4,6-carbonsäuremethylester (59)



Eingesetztes: siehe Versuch 40.

Reaktionsbedingungen: siehe Versuch 40.

Schmp.: 190°C (Toluol)

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}$ (490.43) Ber.: C 51.43 H 4.52 N 11.42

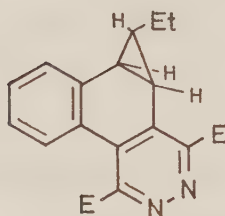
Gef.: C 52.02 H 4.72 N 11.0

MS (70 eV): $\text{M}^+ = 490$ m/e

IR (KBr): 3380, 3320, 1765, 1437, 1250, 1195, 1120 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.37 (t, CH^1 , $J_{1,2}=4$ Hz), 2.49 (mc, CH^2 , $J_{1,2}=4$ Hz, $J_{2,3}=9.5$ Hz, $J'_{2,5}=2$ Hz), 3.5 (q, CH^3 , $J_{1,3}=4$ Hz, $J_{2,3}=9.5$ Hz, $J_{3,4}=0.5$ Hz), 3.73 (s, OCH_3), 3.79 (s, CH^4), 3.8 (s, OCH_3), 3.82 (s, OCH_3), 3.9 (s, OCH_3), 4.42 ppm (d, CH^5 , $J_{2,5}=2$ Hz)

Versuch 40: Norcarano[2',3']benzo-7'-carbethoxy[4',5'-d]-pyridazin-3,6-dicarbonensäure-dimethylester (60)



Eingesetztes: Tetrazin (2.97 g, 15 mmol)
Benznorcaradienäthylester⁵¹⁾ (2.14 g, 10 mmol)

Reaktionsbedingungen: Die Reaktionsmischung wird 48 h unter Rückfluß erhitzt. Das L.M. wird abgezogen und der Rückstand der präparativen Schichtchromatographie unterworfen (2 mm Kieselgel, CCl₄/Isopropanol 100 + 6), um vom entstandenen Dihydrötetrazin zu trennen.

Ausbeute: 0.9 g (24 %) Schmp.: 173°C (Acetonitril)

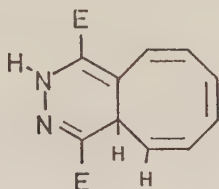
C₂₀H₁₈N₂O₆ (382.37) Ber.: C 62.82 H 4.75 N 7.33

Gef.: C 62.62 H 4.75 N 7.05

IR (KBr): 1750, 1720, 1435, 1362, 1250, 1200, 1152, 750 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.17 (t, CH_X, J_{A,X}=J_{B,X}=4 Hz), 1.33 (t, CH₃, J=8 Hz), 3.5 (q, CH_B, J_{A,B}=8 Hz, J_{B,X}=4 Hz), 3.7 (q, CH_A, J_{A,B}=8 Hz, J_{A,X}=4 Hz), 4.1 (s, 2OCH₃), 4.27 (q, CH₂, J=8 Hz), 7.5 ppm (mc, 4aromat.CH)

Versuch 41: 1'H-Cycloocten-[1,2-d]-1H-dihydropyridazin-
dicarbonsäure-dimethylester (62)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

Cyclooctatetraen (1.0 g, 10 mmol)

Reaktions- bedingungen: Nach dem Erhitzen der Reaktionsmischung unter Rückfluß über Nacht wurde das L.M. abgezogen und der viskose Rückstand mit wenig Methanol versetzt. Nach einiger Zeit fielen orangefarbene Kristalle aus.

Ausbeute: 1.8 g (64 %) Schmp.: 129°C (Methanol)

$C_{14}H_{14}N_2O_4$ (274.28) Ber.: C 60.82 H 5.01 N 10.05

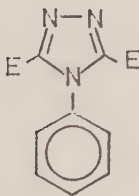
Gef.: C 61.03 H 5.15 N 10.21

MS (70 eV): $M^+ = 274$ m/e

IR (KBr): 3350, 3300, 1708, 1445, 1430, 1295, 1260, 1242,
1195, 1105, 770 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.83$ (s, OCH_3), 3.9 (s, OCH_3), 3.97 (d, CH, $J=8.5$ Hz), 6 (mc, 5CH), 7.6 (mc, CH), 8.83 ppm (br.s, NH)

Versuch 42: 4-Phenyl-1,2,4-triazol-3,5-dicarbonsäure-dimethyl-
ester (67)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Sulfinyl-anilin (13.9 g, 100 mmol)

Reaktionsbedingungen: Das Tetrazin wird mit dem N-Sulfinylanilid ohne Lösungsmittel bei ca. 80°C zur Reaktion gebracht. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wird das überschüssige N-Sulfinylanilid am Hochvakuum abdestilliert und der Rückstand mit Methanol versetzt. Die nach einiger Zeit in der Kälte ausfallenden farblosen Kristallnadeln werden abgesaugt und umkristallisiert. Nach Einengen der Mutterlauge kann weitere Substanz gewonnen werden.

Ausbeute: 0.6 g (23 %)

Schmp.: 213°C (Methanol)

$C_{12}H_{11}O_4N_3$ (261.24) Ber.: C 55.17 H 4.24 N 16.09

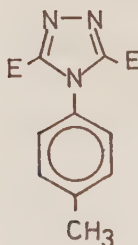
Gef.: C 55.07 H 4.35 N 16.14

MS (70 eV): $M^+ = 261$ m/e

IR (KBr): 1758, 1698, 1505, 1487, 1349, 1230, 1029, 831 cm^{-1}

1H -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 3.83$ (s, 2OCH₃), 7.57 ppm (mc, 5CH, aromat.)

Versuch 43: 4-(4-Methyl)-phenyl-1,2,4-triazol-3,5-dicarbon-
säure-dimethylester (68)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Sulfinyl-4-methyl-anilin (15.1 g, 100 mmol)

Reaktionsbedingungen: Analog Versuch 42.

Ausbeute: 0.8 g (29 %)

Schmp.: 202°C (Isopropanol)

$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (275.26) Ber.: C 56.72 H 4.76 N 15.26

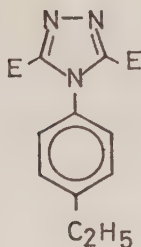
Gef.: C 56.65 H 4.72 N 14.8

MS (70 eV): $M^+ = 275$ m/e

IR (KBr): 1742, 1512, 1475, 1350, 1240, 1020, 832 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{-NO}_2\text{-d}_3$): $\delta = 2.43$ (s, CH_3), 3.8 (s, 2OCH_3),
7.3 ppm (br.s, 4aromat.CH)

Versuch 44: 4-(4-Ethyl)-phenyl-1,2,4-triazol-3,5-dicarbon-
säure-dimethylester (69)



Eingesetztes: Tetrazin (1.98 g, 10 mmol)

N-Sulfinyl-4-äthyl-anilin (16.7 g, 100 mmol)

Reaktions-
bedingungen: Analog Versuch 42.

Ausbeute: 0.3 g (10 %)

Schmp.: 212°C (Methanol)

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (289.29) Ber.: C 58.13 H 5.23 N 14.53

Gef.: C 57.74 H 5.05 N 14.37

MS (70 eV): $M^+ = 289$ m/e

IR (KBr): 2965, 1755, 1525, 1480, 1420, 1356, 1235, 1025,
842 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.33$ (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.47 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$),
3.93 (s, 2OCH_3), 7.3 ppm (mc, 4CH,
aromat.)

Literaturverzeichnis

- 1) H. Fenner, Pharmazie in unserer Zeit 1, 81 (1972)
- 2) M. Schorr in G.Ehrhart und H.Ruschig, Arzneimittel, Entwicklung, Wirkung, Darstellung, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- 3) R.K.Robins, J.Am.Chem.Soc. 97, 2916 (1975)
- 4) A.Vogel u. F.Troxler, Helvetica Chimica Acta 58, 761 (1975)
- 5) J.A.Montgomery, J.Med.Chem. 18, 564 (1975)
- 6) H.Wollweber, Diels-Alder-Reaktion, G.Thieme Verlag Stuttgart 1972
- 7) R.A.Carbony u. R.V.Lindsay, J.Am.Chem.Soc. 81, 4342 (1959)
- 8) R.N.Castle, The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol.28 Pyridazines ,John Wiley, London 1973, S.794
- 9) J.Sauer, A.Mielert, D.Lang, D.Peter, Chem.Ber. 98, 1435 (1965)
- 10) W. Mansfield Clark, Oxidation-Reduktion Potentials of Organic Compounds, The William and Wilking-Company, Baltimore 1960
- 11) M.Avram, J.G.Dinulescu, E.Marica u. C.D.Nenitzescu, Chem.Ber. 95, 2248 (1962)
- 12) G. Seitz u. Th.Kämpchen, Archiv d. Pharm. 308, 237 (1975)
- 13) F.Korte, Angew.Chem. 87, 201 (1975) und dort zitierte Lit.
- 14) V.W.Goodlett, Anal.Chem. 37, 431 (1965)
I.R.Trehan, C.Monder, A.K.Bose, Tetrahedron Lett. 1968, 67
- 15) G.S. Reddy, Chem.Ind., 1965, 1426
- 16) M.Bender, M.Chen, J.Am.Chem.Soc. 85, 30 (1963)
- 18) S.F.Dyke, The Chemistry of Enamines, Cambridge at the University Press 1973, S. 76
- 19) E.L.Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S.176 ff.
- 20) M.H.Palmer, The Structure and Reaction of Heterocyclic Compounds, Edward Arnold (Publishers) Ltd. London 1967
- 21) F.R. Atherton, R.W. Cambert, J.Chem.Soc. Perkin I, 1082 (1973)
- 22) R.A. Odum, M.Brenner, J.Am.Chem.Soc. 88, 2074 (1966)
- 23) L.A. Paquette, Angew.Chem. 83, 11 (1971) und dort zitierte Literatur
L.A. Paquette, J.Org.Chem. 34, 2879 (1969)

- 24) H.Prinzbach, D.Stuche, R.Kitzing, Angew. Chem. 82, 393 (1970)
- 25) J.H. Van den Hende, A.S.Kende, Chem. Comm. 1065, 384
- 26) J.R. Wiseman, B.P. Chong, Tetrahedron Lett. 1969, 1619
- 27) K.Hafner u. J.Mondt, Angew.Chem.Internat.Edit. 5, 839 (1966)
A.L. Johnson, H.E. Simmons, J.Am.Chem.Soc. 88, 2590 (1966)
L.A. Paquette u. J.H.Barrett, J.Am.Chem.Soc. 88, 2590 (1966)
- 28) L.A. Paquette in Snyder, Nonbenzoid Aromatics Vol.1 Academic Press 1969, S.268
- 28a) K.Hafner, Angew.Chem. 75, 1041 (1963)
- 29) J.Streith, J.Org.Chem. 36, 2962 (1971)
Tetrahedron 31, 2435 (1975)
Angew. Chem. 80, 117 (1968)
- 30) E.Vogel, W.A.Böll, H.Günther, Tetrahedron Lett. 1975, 609
- 31) E.Vogel, R.Schubert, W.A.Böll, Angew. Chem. 76, 535 (1964)
- 32 a) E.Vogel u. H.Günther, Angew.Chem. 79, 429 (1967)
b) L.A.Paquette in J.P.Snyder, Nonbenzoid Aromatics Vol.1 Academic Press, London 1969, S. 249
c) G. Maier, Valenzisomerisierungen, Verlag Chemie, Weinheim 1972
- 33) J. Sauer u. G.Heinrichs, Tetrahedron Lett. 1966, 4979
- 34) E.Vogel, H.Günther, Angew. Chem. 79, 436 (1961)
- 35) K.Dimroth, G.Pohl, Angew.Chem. 73, 436 (1961)
- 36) J.Sauer u. G.Heinrichs, Tetrahedron Lett. 1966, 4979
- 37) W.Mock, J.H. McCausland, J.Org.Chem. 41, 242 (1976)
persönl. Mitteilung von W.Mock an G.Seitz
- 38) W.L.Mock, J.Am.Chem.Soc. 89, 1282 (1967)
- 39) H.KeBler in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie Bd. V/1d, Thieme Verlag 1972, S. 301
- 40) K.H.Büchel u. A.Conte, Chem.Ber. 100, 863 (1967)
- 41) K.N.Houk u. R.B.Woodward, J.Am.Chem.Soc. 92, 4143 (1970)
- 42) W.Betz, J.Daub, Chem.Ber. 105, 1778 (1972)

- 43) C.H.Bushweller, M.Sharpe, S.J.Weininger, Tetrahedron Lett. 1970, 453
- 44) K.M.Crecely, V.S.Watts u. J.H.Goldstein, J.Molecul.Spectr. 30, 184 (1969)
- 45) W.Betz, J.Daub, Chem.Ber. 105, 1778 (1972)
- 46) G.Schröder, Cyclooctatetraen, Verlag Chemie, Weinheim 1965
- 47) W.O. Jones, Chem. Ind. 1955, 16
- 48) G.Kresze in J. Hamer, 1,4-Cycloaddition Reactions, Academic Press, London 1967 und dort zitierte Lit.
- 49) R.Köster, Liebigs Annalen 1973, 1319
- 50) R.J. Cotter u. W.F.Beach, J.Org.Chem. 29, 755 (1964)
- 51) W.v.Doering, M.J.Goldstein, Tetrahedron 5, 53 (1959)
- 52) G.Wohlleben, Angew. Chem. 67, 741 (1955)
Angew. Chem. 68, 752 (1956)

Lebenslauf

Am 20. März 1947 wurde ich als erstes Kind des damaligen Studienrats Dr. Paul Kämpchen und seiner Ehefrau Elisabeth in Boppard am Rhein geboren.

Von Ostern 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Wissen an der Sieg, von 1957 bis 1960 das dortige Staatliche Neusprachliche Gymnasium. 1960 wechselte ich auf das Staatliche Neusprachliche Gymnasium in Boppard, wo ich am 25.2.1966 das Abitur ablegte.

Vom 1.4.1966 bis 31.3.1968 absolvierte ich meine Praktikantenzeit in der Kreuz-Apotheke in Boppard. Am 18.3.1968 bestand ich die Pharmazeutische Vorprüfung vor dem Prüfungsausschuß in Koblenz.

Im Sommersemester 1968 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn, das ich am 16.7.1971 mit der Pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß. Die Approbation als Apotheker erhielt ich am 18.10.1971 vom Hessischen Sozialminister.

Seit Oktober 1971 bin ich Doktorand bei Herrn Professor Dr. Seitz, bis zum August 1972 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie in Marburg. Seit dem 1.8.1972 bin ich am Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule in Hannover beschäftigt, seit dem 1.3.1973 als Wissenschaftlicher Assistent.

Am 20.3.1970 heiratete ich die Erzieherin Ingeborg Liesenfeld. Wir haben zwei Söhne.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Böhme, Bock, Dimroth, Ebel, Führer, Haake, Hartke, Kating,

List, Nöth, Nultsch, Unterhalt, Schiff, Schmitz, Seitz, Willuhn

Offsetdruck Böttger
Dissertationen & Reprints
Auf der Papenburg 11
3000 Hannover 91
Tel. (0511) 41 20 20